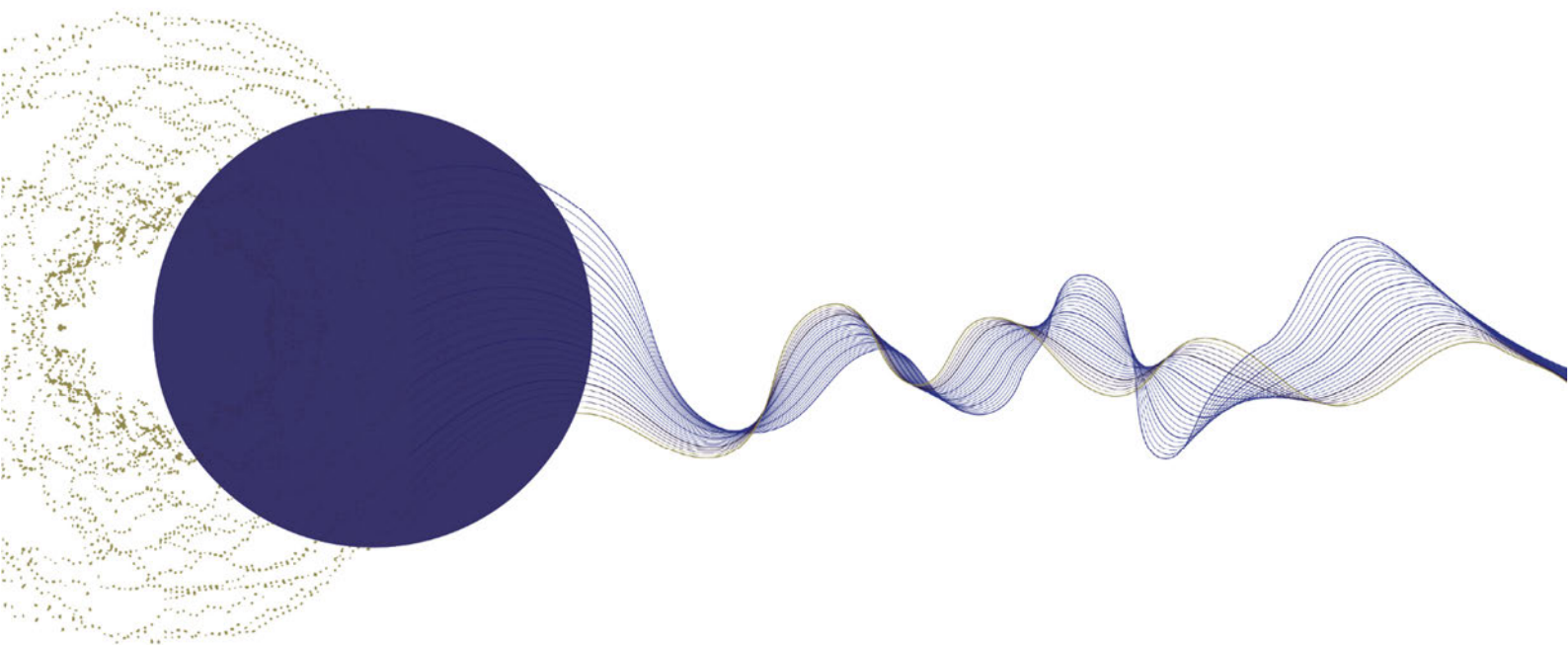




ANALIZA EKONOMICZNA

Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

WERSJA 2.0
KRAKÓW, PAŹDZIERNIK 2025, UZUPEŁNIENIE ANALIZ KWIECIEŃ 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 10 października 2025 r.

W dniu 24 kwietnia 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr DWOK.4131.3.2026.2.ML dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi Poland

ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	9
1.1. Cel	9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	10
2. Metodyka	12
2.1. Technika analityczna	12
2.2. Struktura modelu	13
2.3. Populacja docelowa	18
2.4. Porównywane interwencje	18
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy	19
2.7. Efekty zdrowotne	19
2.8. Koszty	20
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	20
2.10. Dyskontowanie	20
2.11. Korekta połowy cyklu	21
2.12. Próg opłacalności	21
2.13. Analiza wrażliwości	22
3. Dane źródłowe	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Efektywność interwencji	24
3.3. Przerywanie leczenia	37
3.4. Śmiertelność	38
3.5. Zdarzenia sercowo-naczyniowe	41
3.6. Zdarzenia niepożądane	43
3.7. Użyteczności stanów zdrowia	43
3.8. Dawkowanie interwencji i komparatorów	49
3.9. Rozpowszechnienie terapii	50
3.10. Koszty	52
4. Wyniki	70
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	70
4.2. Wyniki ekonomiczne z uwzględnieniem RSS	70
4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
5. Analiza wrażliwości	73
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości	73
5.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	74
5.3. Podsumowanie	77

6.	Walidacja	78
6.1.	Walidacja wewnętrzna	78
6.2.	Walidacja konwergencji	78
6.3.	Walidacja zewnętrzna.....	78
7.	Podsumowanie i wnioski.....	79
8.	Ograniczenia.....	81
9.	Dyskusja	83
10.	Bibliografia	85
11.	Spis elementów	89
12.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	92
Aneks A.		94
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	94
A.2.	Strategie wyszukiwania	98
A.3.	Odnalezione analizy ekonomiczne	106

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DPL	Dupilumab
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (<i>Forced expiratory volume in 1 second</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IRR	Względna częstość epizodów (<i>Incidence rate ratio</i>)
LABA	Długo działający beta-mimetyk (<i>Long-acting beta-agonist</i>)
LAMA	Długo działający lek antymuskarynowy (<i>Long-acting muscarinic antagonists</i>)
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MPZ	Mapy potrzeb zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PL	Program Lekowy
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk sharing scheme</i>)

SGRQ Kwestionariusz oceny jakości życia
(*St. George's Respiratory Questionnaire*)

ST Terapia standardowa
(*Standard therapy*)

wGKS Glikokortykosteroidy wziewne

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności dupilumabu (DPL, Dupixent®) w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2. charakteryzującym się liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL), u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub/i antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą kliniczną i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz opcjonalnego sposobu leczenia, który stanowi terapia standardowa (ST; ang. *standard therapy*), obecnie refundowana w Polsce w populacji docelowej, terapia trójlekowa LABA + LAMA + wGKS lub terapia dwulekowa LABA + LAMA (gdy leczenie wziewnymi steroidami nie jest odpowiednie).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Adaptowany model zbudowany jest z dwóch składowych: drzewa decyzyjnego odzwierciedlającego pierwsze 52 tygodnie (okres obserwacji w badaniach BOREAS i NOTUS) oraz modelu Markowa odzwierciedlającego czas po zakończeniu 52 tygodni do końca horyzontu czasowego analizy.

Efektywność interwencji oraz charakterystyki początkowe określono na podstawie randomizowanych badań klinicznych BOREAS i NOTUS. Przebieg choroby w dłuższym horyzoncie oraz śmiertelność modelowano z wykorzystaniem danych literaturowych. Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badań BOREAS i NOTUS oraz przeprowadzony przegląd literatury. Koszty uwzględnione w analizie obejmują: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty stanów zdrowia, koszty leczenia zaostrzeń, koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER) oraz ceny progowe. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 217 641 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DPL + ST zamiast ST [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania DPL + ST zamiast ST [REDACTED] [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

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

Dupilumab dodany do standardowej terapii trójkowej lub dwulekowej wykazuje wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, odpowiadając na niezaspokojone potrzeby pacjentów z POChP z zapaleniem typu 2., którzy charakteryzują się złym rokowaniem. Finansowanie DPL w populacji docelowej stanowić będzie zatem odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę i skutkować będzie zmniejszeniem liczby zaostrzeń oraz poprawą funkcjonowania płuc u pacjentów z populacji docelowej.

1. Wprowadzenie

1.1.Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności dupilumabu (DPL, Dupixent®) w skojarzeniu z kortykosteroidem wziewnym (wGKS), długodziałającym beta2-mimetykiem (LABA) i długodziałającym antagonistą muskarynowym (LAMA) lub w skojarzeniu z LABA i LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2. charakteryzującym się liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL , u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub/i antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL , stosujący terapię trójkową złożoną z długodziałającego antagonisty muskarynowego (LAMA), długodziałającego beta-2-mimetyku (LABA) oraz kortykosteroidu wziewnego (wGKS) lub terapii dwulekowej złożonej z LAMA i LABA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i/lub antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Dupilumab (DPL, produkt leczniczy Dupixent®) stosowany w skojarzeniu z terapią standardową LABA + LAMA + wGKS lub terapią LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.

KOMPARATORY

Terapia standardowa (ST; ang. *standard therapy*) obecnie refundowana w Polsce w populacji docelowej tj. terapia trójkowa LABA + LAMA + wGKS lub terapia dwulekowa LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.

PUNKTY KOŃCOWE

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

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania randomizowane (RCT, ang. *randomized clinical trials*) BOREAS [3] i NOTUS [4]. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej DPL wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z komparatorem uwzględnionym w analizie. W analizie klinicznej wykazano m.in. istotną statystycznie redukcję rocznego wskaźnika umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń sięgającą od 30% do 34% w przypadku zastosowania u pacjentów DPL (skumulowane wyniki obu badań wykazały, że DPL dodany do ST w porównaniu z terapią PLC + ST redukuje ryzyko wystąpienia umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP o 31%). Wyniki metaanalizy badań BOREAS i NOTUS wykazały, że stosowanie DPL w porównaniu z PLC przyczynia się do znamiennego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (HR = 0,76 [0,65; 0,88]). Stosowanie DPL + ST w porównaniu ST wiąże się także ze statystycznie istotną poprawą parametrów spirometrycznych, w tym natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna w takim przypadku standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*) lub analizy efektywności kosztów (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). Rekomenduje się wykonanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane BOREAS i NOTUS, w których wykazano wyższość DPL + ST nad ST. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

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

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych w rozważanym problemie decyzyjnym oparto na dostarczonym przez Zamawiającego modelu ekonomicznym [8], który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Pacjenci z POChP wymagają leczenia przez całe życie ze względu na przewlekły charakter choroby. Nieodpowiednio wprowadzone i nieefektywne leczenie POChP pogarsza rokowania kliniczne pacjenta. W celu przedstawienia naturalnej historii choroby pacjenta z POChP w czasie, model uwzględnia wpływ dwóch parametrów:

- FEV1 w procentach wartości przewidywanej: FEV1 pacjenta podzielona przez średnią wartość FEV1 w populacji dla osoby w podobnym wieku, płci i parametrach ciała. Spadek FEV1 uważany jest za punkt surogatowy naturalnego pogorszenia się choroby, a leczenie jest analizowane pod kątem jego wpływu na FEV1 w czasie. W wytycznych GOLD z 2024 r. sklasyfikowano ciężkość obturacji przepływu powietrza w POChP na podstawie przewidywanych poziomów FEV1:
 - łagodna POChP – $FEV1 \geq 80\%$ wartości przewidywanej,
 - umiarkowana POChP – $50\% \leq FEV1 < 80\%$ wartości przewidywanej,
 - ciężka POChP – $30\% \leq FEV1 < 50\%$ wartości przewidywanej,
 - bardzo ciężka POChP – $FEV1 \leq 30\%$ wartości przewidywanej,
- występowania zaostrzeń – zaostrzenie definiowane są jako wystąpienie ostrego pogorszenia objawów choroby; istnieją dowody wskazujące na wpływ zaostrzeń na śmiertelność [9, 10], występowanie chorób sercowo-naczyniowych [11], spadek wartości FEV1 [12, 13] i występowanie kolejnych zaostrzeń w przyszłości [9].

Model ekonomiczny zbudowany jest z dwóch składowych:

- drzewa decyzyjnego odzwierciedlającego pierwsze 52 tygodnie (okres obserwacji w badaniach BOREAS i NOTUS),

- modelu Markowa odzwierciedlającego czas po zakończeniu 52 tygodni do końca horyzontu czasowego analizy.

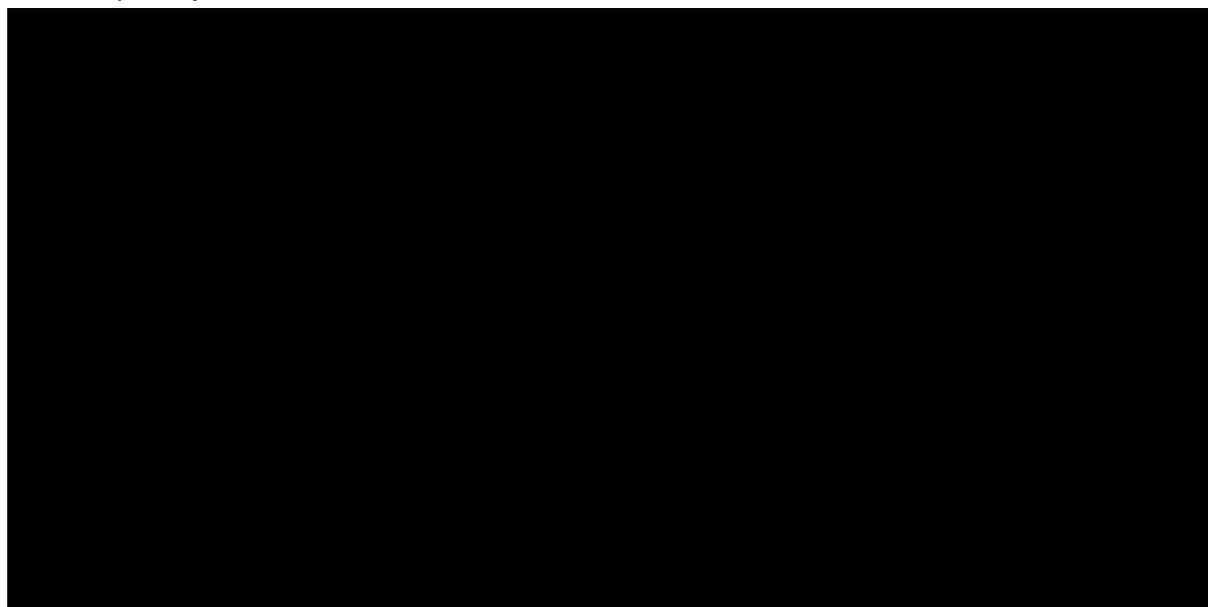
Podczas modelowania w ramach drzewa decyzyjnego pacjenci zostają rozdzieleni pomiędzy stany zaawansowania POChP (łagodne, umiarkowane, ciężkie i bardzo ciężkie POChP, zdefiniowane zgodnie z kryteriami przyjętymi przez GOLD odnoszącymi się do wartości parametru FEV1) oraz określany jest wówczas status występowania zaostrzeń (brak zaostrzeń, umiarkowane zaostrzenia, ciężkie zaostrzenia) z uwzględnieniem ich liczby. Drzewo decyzyjne obejmuje 2 fazy:

- fazę poprawy (*amelioration phase*) obejmującą początkowy okres badań (tygodnie 0-2), w ramach których pacjenci doświadczają poprawy w zakresie ciężkości choroby (co jest odzwierciedlone poprzez wzrost wartości FEV1, por. Wykres 1),
- fazę podtrzymania (*maintenance phase*, tygodnie 2-52), w której wartość FEV1 pozostaje względnie stabilna.

Dane wejściowe dot. efektywności leczenia w ramach drzewa decyzyjnego zaczerpnięto wprost z badań BOREAS i NOTUS.

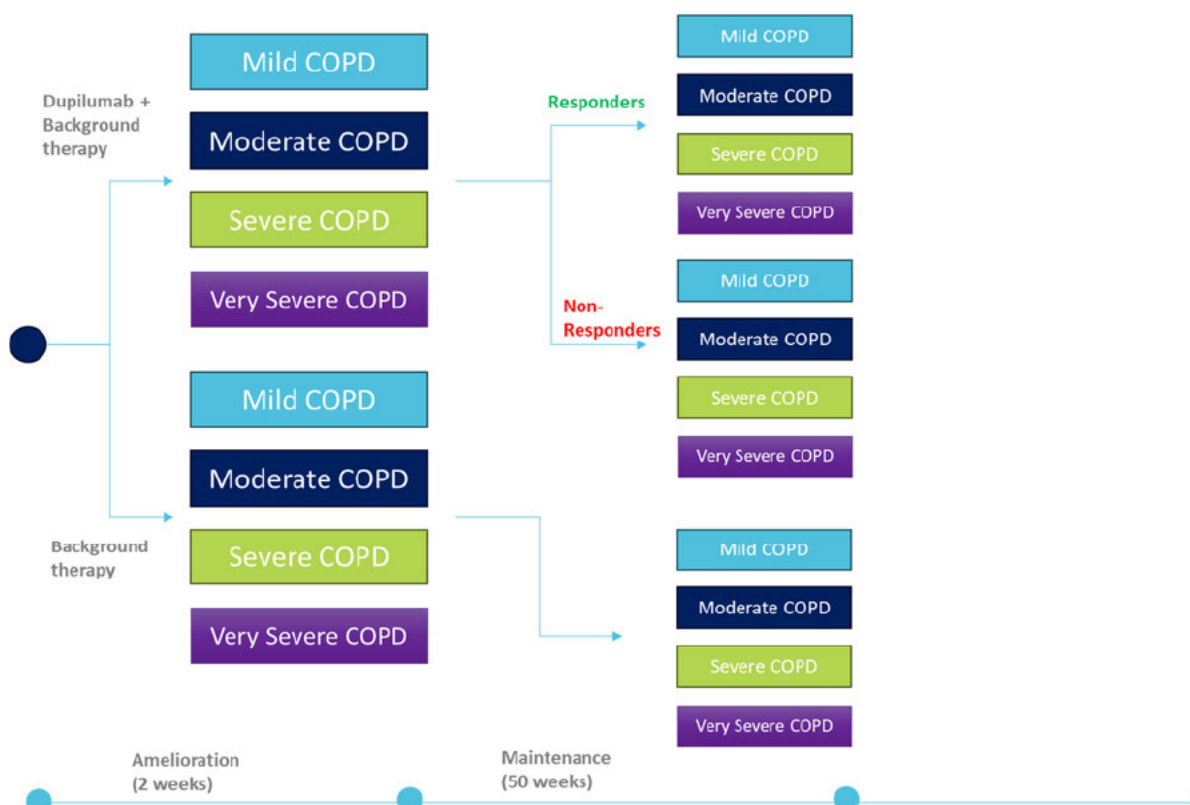
Wykres 1.

Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC +ST w leczeniu POChP – łączne wyniki badań BOREAS i NOTUS



Na poniższym schemacie przedstawiono strukturę drzewa decyzyjnego (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura drzewa decyzyjnego – modelowanie do 52. tygodnia



Na podstawie liczby lat życia (LY) pacjentów w 4 stanach zaawansowania POChP oraz ryzyka zaostrzeń w poszczególnych stanach, obliczane są liczba zaostrzeń w czasie trwania badania (w podziale na umiarkowane i ciężkie zaostrzenia) oraz odsetki pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem umiarkowanym zaostrzeniem (bez ciężkich zaostrzeń) oraz z co najmniej 1 ciężkim zaostrzeniem. Jako że pacjenci mogą doświadczyć więcej niż jednego zaostrzenia w okresie badania, określono odsetki pacjentów z 1, 2 i co najmniej 3 zaostrzeniami (na podstawie badań klinicznych) w sposób przedstawiony w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Metodyka obliczenia liczby pacjentów z poszczególną liczbą zaostrzeń w ramach drzewa decyzyjnego

Status występowania zaostrzeń ^a	Sposób oszacowania liczby pacjentów w podgrupie
Brak zaostrzeń	Oszacowane tak, aby łączna liczba pacjentów sumowała się do 100%
≥1 umiarkowane zaostrzenie ^b	Oszacowane na podstawie ryzyka umiarkowanych zaostrzeń (bez ciężkich) z badań klinicznych.
1 umiarkowane zaostrzenie	Odsetek pacjentów z 1 umiarkowanym, 2 umiarkowanymi i 3+ umiarkowanymi zaostrzeniami w okresie badań został wykorzystany do określenia liczby pacjentów na koniec 52-tygodniowego okresu.
2 umiarkowane zaostrzenia	
3+ umiarkowane zaostrzenia	
≥1 ciężkie zaostrzenie ^b	Oszacowane na podstawie ryzyka ciężkich zaostrzeń z badań klinicznych.
1 ciężkie zaostrzenie	Analogiczne podejście jak w przypadku umiarkowanych zaostrzeń.
2 ciężkie zaostrzenia	
3+ ciężkie zaostrzenia	

a) odsetki pacjentów z brakiem zaostrzeń, ≥1 umiarkowanym zaostrzeniem, ≥1 ciężkim zaostrzeniem zostały obliczone dla każdego stanu zaawansowania POChP oraz oddzielnie dla DPL + ST i ST

b) ryzyko zaostrzeń zostało rozdzielone na ryzyka wystąpienia wyłącznie umiarkowanych (bez ciężkich) oraz ciężkich zaostrzeń – to oznacza, że wśród pacjentów z ≥ 1 umiarkowanym zaostrzeniem nie występowały ciężkie zaostrzenia w okresie poprzedniego roku, natomiast wśród pacjentów z ≥ 1 ciężkim zaostrzeniem mogły występować umiarkowane zaostrzenia

Na zakończenie modelowania w ramach drzewa decyzyjnego, pacjenci leczeni DPL zostają podzieleni na odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie. Ponadto uwzględniony jest roczny odsetek przerywania leczenia. Pacjenci z odpowiedzią oraz którzy nie przegrali leczenia DPL kontynuują leczenie DPL w ramach modelu Markowa. Pacjenci bez odpowiedzi oraz pacjenci, którzy przegrali leczenie DPL stosują ST w ramach modelu Markowa. W przypadku pacjentów leczonych ST nie uwzględniono przerywania leczenia ani sprawdzenia odpowiedzi – pacjenci stosują to leczenie dożywotnio. Rozkład pacjentów między stanami na początku modelowania w modelu Markowa jest taki, jak na zakończenie modelowania w drzewie decyzyjnym.

W modelu Markowa wyróżniono stany zdrowia odzwierciedlające stopień zaawansowania choroby mierzony, podobnie jak w przypadku drzewa decyzyjnego, w odniesieniu do wartości parametru FEV1:

- łagodna POChP,
- umiarkowana POChP,
- ciężka POChP,
- bardzo ciężka POChP,
- zgon.

Ponadto w ramach każdego stanu (z wyjątkiem stanu „zgon”) wyróżniono podstany odzwierciedlające występowanie zaostrzeń:

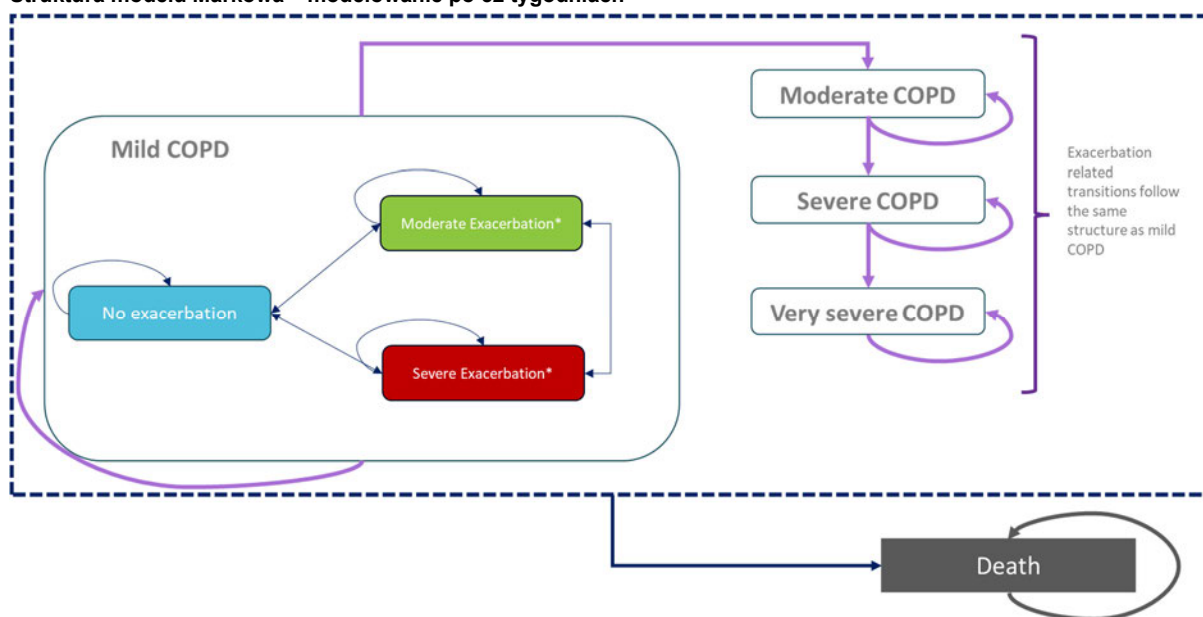
- brak zaostrzeń,
- umiarkowane zaostrzenia,
- ciężkie zaostrzenia.

W efekcie uzyskano 13-stanowy model. Długość cyklu wynosi 1 rok. W modelu uwzględniono dwa rodzaje przejść:

- pomiędzy stanami zaawansowania POChP,
- w ramach stanów zaawansowania pomiędzy podstanami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń.

Na poniższym schemacie przedstawiono strukturę modelu Markowa (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Struktura modelu Markowa – modelowanie po 52 tygodniach



W początkowym okresie modelowania (rozumianym jako czas utrzymywania się efektu z badań, ustabilizowany poziom FEV1) założono, że pacjenci pozostają w stanach zaawansowania POChP zgodnych z wynikami na koniec badań BOREAS i NOTUS (a więc w tych samych, w których znajdowali się na koniec modelowania w ramach drzewa decyzyjnego). Następnie (po upływie czasu utrzymywania się efektu) pacjenci doświadczają spadku wartości FEV1, a prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramach modelu Markowa modelowane są w oparciu o dane literaturowe (Fenwick 2021 [12]). Brak jest możliwości przejścia do łagodniejszego stanu zdrowia, co jest spójne z innymi modelami dla POChP [14, 15]. Pacjenci z każdego stanu mogą przejść do stanu „zgon”. Ponadto modelowane jest również występowanie zaostrzeń – w każdym cyklu u pacjenta może wystąpić takie zdarzenie i w konsekwencji może on znajdować się w jednym z trzech podstanów. W ramach podstanów „umiarkowane zaostrzenia” oraz „ciężkie zaostrzenia” określana jest liczba takich zdarzeń (1, 2 lub 3+). Występowanie zaostrzeń we wcześniejszym cyklu (a więc przypisanie pacjenta do określonego podstanu w tym cyklu) ma wpływ na prawdopodobieństwa przejść między stanami zaawansowania choroby w cyklu następnym (przykładowo w przypadku gdy w cyklu n pacjent znajduje się w stanie „umiarkowane POChP” i podstanie „ciężkie zaostrzenie”, prawdopodobieństwo przejścia do stanu „ciężkie POChP” w cyklu $n+1$ jest dla niego wyższe niż dla pacjenta znajdującego się w stanie „umiarkowane POChP” i podstanie „brak zaostrzeń”).

Należy mieć na uwadze, że określenie czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego, o którym mowa wyżej, odnosi się wyłącznie do przejść między stanami odzwierciedlającymi stopień zaawansowania choroby, natomiast efekt związany z występowaniem zaostrzeń utrzymuje się przez cały czas stosowania danej interwencji.

W modelu uwzględniono odsetek przerywania leczenia DPL. Pacjenci przerywający leczenie DPL pozostają do końca okresu obserwacji (lub do przejścia do stanu „zgon”) na leczeniu ST.

W ramach drzewa decyzyjnego koszty oraz QALY naliczane są na podstawie średniego czasu, jaki pacjenci spędzają w odpowiednim stanie zdrowia. W modelu Markowa koszty i QALY naliczane są w standardowy sposób dla każdego stanu w kolejnych cyklach (jako odsetek pacjentów w danym stanie w danym cyklu mnożony przez koszt lub użyteczność danego stanu).

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z POChP i z zapaleniem typu 2., charakteryzującym się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL , stosujący terapię trójęlekową złożoną z LAMA, LABA oraz wGKS lub terapii dwulekowej złożonej z LAMA i LABA, jeśli stosowanie wGKS nie jest odpowiednie, u których w ciągu 12 mies. wystąpiły co najmniej 2 umiarkowane zaostrzenia choroby tj. zaostrzenia wymagające stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym i/lub antybiotyku lub co najmniej 1 ciężkie zaostrzenie choroby tj. zaostrzenie wymagające hospitalizacji, oraz którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie:

- DPL stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową LABA + LAMA + wGKS lub terapią LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni
- z
- terapią standardową (ST) obecnie refundowaną w Polsce w populacji docelowej tj. terapią trójęlekową LABA + LAMA + wGKS lub terapią dwulekową LABA + LAMA, jeśli wGKS nie jest odpowiedni.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

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

Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty leków wchodzących w skład ST. W analizie podstawowej przy wyznaczaniu kosztów przyjęto, że pacjenci są w wieku powyżej 65 lat i w konsekwencji koszty ST

z obydwu perspektyw są tożsame, w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać za wyniki dodatkowe. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent wyznaczono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz P).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dożywotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej (choroba przewlekła) i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wytycznymi AOTMiT przetestowano krótszy horyzont czasowy. Jako scenariusz alternatywny (scenariusz H) przyjęto horyzont równy 17 lat stanowiący, zgodnie z danymi GUS [16], średnie dalsze przeżycie osób w wieku 65 lat (zgodnie z charakterystyką początkową populacji, por. rozdz. 3.1).

Tabela 2.
Analiza wrażliwości dla horyzontu czasowego – przeciętne dalsze trwanie życia w wieku 65 lat

Grupa	Przeciętne dalsze trwanie życia w wieku 65 lat	Udział w populacji docelowej ^a
Mężczyźni	16,13	66,8%
Kobiety	20,17	33,2%
Średnia	17,47	

a) por. rozdz. 3.1

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji w zakresie:

- stopnia zaawansowania choroby (w odniesieniu do wartości FEV1),
- odpowiedzi na leczenie (w przypadku DPL),
- częstości występowania zaostrzeń i ich liczby,
- śmiertelności,
- występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- występowania zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*).

Dane dotyczące efektywności pochodzą z badań BOREAS i NOTUS uwzględnionych w analizie klinicznej. W wymienionych badaniach porównano DPL dodany do terapii standardowej z placebo dodanym do ST. W związku z tym przyjęto, że efektywności terapii ST odpowiada efektywności placebo + ST. Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.3 i 3.4.2.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis założeń i przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.7 i A.2.2.

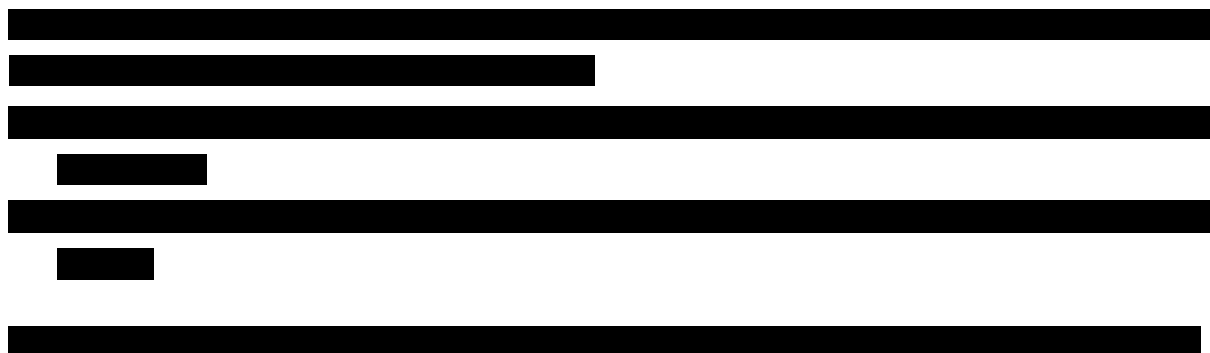
2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania w programie lekowym,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia zaostrzeń,
- koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.10.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

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

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł. [17].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 1 000 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ryzyka względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. odsetek pacjentów z odpowiedzią, przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. odsetek chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;

- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, natomiast dla spadków użyteczności przyjęto rozkład gamma.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- śmiertelności,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów,
- perspektywy,
- odpowiedzi na leczenie DPL,
- czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego w zakresie stopnia zaawansowania choroby,
- odsetka podań ambulatoryjnych DPL.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W analizie określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek pacjentów.
- odsetek mężczyzn,
- odsetek pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby.

Charakterystyki określono na podstawie badań BOREAS [3] i NOTUS [4]. Wartości powyższych parametrów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyki początkowe pacjentów

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek (SE)	65 (0,19)	BOREAS, NOTUS
Odsetek mężczyzn	66,8%	
Łagodne stadium zaawansowania choroby	■	
Umiarkowane stadium zaawansowania choroby	■	
Ciężkie stadium zaawansowania choroby	■	
Bardzo ciężkie stadium zaawansowania choroby	■	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Okres pierwszych 52 tygodni (drzewo decyzyjne)

Drzewo decyzyjne obejmuje 2 fazy:

- fazę poprawy (*amelioration phase*) obejmującą początkowy okres badań (tygodnie 0-2),
- fazę podtrzymania (*maintenance phase*, tygodnie 2-52).

Określono ryzyko występowania zaostrzeń i ich liczbę w okresie obserwacji w badaniach BOREAS i NOTUS (rozdz. 3.2.1.1) oraz rozkład pacjentów między stanami zdrowia w tych badaniach: w chwili rozpoczęcia badań (zgodnie z charakterystykami początkowymi, por. rozdz. 3.1), po 2 tygodniach i po 52 tygodniach (na zakończenie okresu obserwacji, rozdz. 3.2.1.2), oddzielnie dla DPL + ST oraz ST. Na podstawie tych rozkładów oszacowano średni czas pobytu pacjenta w poszczególnych stanach zdrowia i stosownie naliczono koszty i użyteczności związane ze stanem zdrowia. Ponadto, w wyniku modelowania w ramach drzewa decyzyjnego określono rozkłady między stany zdrowia po 52

tygodniach, które stanowią również początkowe rozkłady pacjentów między stany w modelu Markowa (rozdz. 3.2.1.3).

3.2.1.1. WYSTĘPOWANIE ZAOSTRZEŃ

Występowanie zaostrzeń w analizie w okresie pierwszych 52 tygodni modelowano w oparciu o wyniki badań BOREAS i NOTUS. W tym celu wykorzystano wyniki badań w zakresie ryzyka wystąpienia zaostrzeń w zależności od stanu zaawansowania POChP oraz średniej liczby poszczególnych rodzajów zaostrzeń (umiarkowanych lub ciężkich).

W poniższych tabelach zestawiono ryzyka wystąpienia zaostrzeń wśród pacjentów leczonych z zastosowaniem ST (Tabela 4) oraz ryzyka względne wystąpienia zaostrzeń dla DPL + ST względem ST (Tabela 5) określone w oparciu o wyniki badań BOREAS i NOTUS. Liczby te określono w zależności od stanu zaawansowania POChP w 2. tygodniu badań oraz ciężkości zaostrzeń.

Tabela 4.
Średnioroczne występowanie zaostrzeń – ST

Stan zaawansowania choroby	Roczne ryzyko (SE)	
	Zaostrzenia umiarkowane	Zaostrzenia ciężkie
Łagodne POChP		
Umiarkowane POChP		
Ciężkie POChP		
Bardzo ciężkie POChP		

Tabela 5.
Ryzyka względne występowania zaostrzeń – DPL + ST vs ST

Stan zaawansowania choroby	Ryzyko względne (SE)			
	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie po 52 tyg.		Wszyscy pacjenci	
	Zaostrzenia umiarkowane	Zaostrzenia ciężkie	Zaostrzenia umiarkowane	Zaostrzenia ciężkie
Łagodne POChP				
Umiarkowane POChP				
Ciężkie POChP				
Bardzo ciężkie POChP				

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia większej liczby zaostrzeń w ciągu roku (1, 2 lub 3+ zaostrzenia). W poniższej tabeli (Tabela 6) zestawiono odsetki pacjentów w poszczególnych grupach wśród leczonych DPL + ST oraz wśród leczonych ST określone na podstawie badań BOREAS i NOTUS

(odsetki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodni). W kolejnej tabeli (Tabela 7) zestawiono przyjęte średnie liczby zaostrzeń na pacjenta w poszczególnych grupach, które w dalszej kolejności wykorzystano w analizie na potrzeby naliczenia odpowiednich kosztów i użyteczności związanych z występowaniem zaostrzeń. Liczby te określono na podstawie badań BOREAS i NOTUS. Ponadto przyjęto założenie, że pacjenci, u których w danym roku występują ciężkie zaostrzenia, doznają również 1 umiarkowanego zaostrzenia.

Tabela 6.

Odsetki pacjentów w grupach określonych na podstawie liczby zaostrzeń w badaniach BOREAS i NOTUS

Liczba zaostrzeń	DPL + ST (pacjenci z odpowiedzią)	DPL + ST (wszyscy pacjenci)	ST
0	■	■	■
1 umiarkowane zaostrzenie	■	■	■
2 umiarkowane zaostrzenia	■	■	■
3+ umiarkowane zaostrzenia	■	■	■
1 ciężkie zaostrzenie	■	■	■
2 ciężkie zaostrzenia	■	■	■
3+ ciężkie zaostrzenia	■	■	■

Tabela 7.

Średnia liczba zaostrzeń w poszczególnych grupach występowania zaostrzeń w badaniach BOREAS i NOTUS

Grupa pacjentów określona względem liczby zaostrzeń	Średnia liczba zaostrzeń umiarkowanych w danej grupie	Średnia liczba zaostrzeń ciężkich w danej grupie
1 umiarkowane zaostrzenie	■	■
2 umiarkowane zaostrzenia	■	■
3+ umiarkowane zaostrzenia	■	■
1 ciężkie zaostrzenie	■	■
2 ciężkie zaostrzenia	■	■
3+ ciężkie zaostrzenia	■	■

W oparciu o liczby przedstawione w tym rozdziale określono liczbę zaostrzeń w okresie pierwszych 52 tygodni (w ramach drzewa decyzyjnego), odsetki pacjentów w poszczególnych podstanach odzwierciedlających występowanie zaostrzeń po 52 tygodniach, które przyjęto jako startowy rozkład na podstany w modelu Markowa oraz prawdopodobieństwa przejść między tymi podstanami w ramach modelu Markowa (przy uwzględnieniu dodatkowych założeń, szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2.3.3).

3.2.1.2. ROZKŁAD PACJENTÓW MIĘDZY STANAMI ZDROWIA W BADANIACH PO 2 I PO 52 TYGODNIACH

Rozkład pacjentów według stanu ciężkości choroby GOLD pod koniec fazy poprawy FEV₁ (tj. po 2 tygodniach) oraz pod koniec fazy utrzymania FEV₁ (tj. w 52 tygodniu) określono na podstawie wyników badań BOREAS i NOTUS (Tabela 8).

Tabela 8.
Rozkład pacjentów pomiędzy stanami zdrowia po 2 tygodniach

Okres	Terapia	Łagodne POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
Po 2 tygodniach	DPL + ST	■	■	■	■
	ST	■	■	■	■
Po 52 tygodniach	DPL + ST	■	■	■	■
	ST	■	■	■	■

3.2.1.3. ROZKŁAD PACJENTÓW MIĘDZY STANAMI ZDROWIA NA ZAKOŃCZENIE MODELOWANIA W DRZEWIE DECYZYJNYM

W celu określenia rozkładu pacjentów pomiędzy stany zdrowia w momencie zakończenia modelowania w drzewie decyzyjnym uwzględniono średni czas pobytu pacjentów w poszczególnych stanach w drzewie decyzyjnym oraz śmiertelność w tym okresie (por. rozdz. 3.4).

Tabela 9.
Rozkład pacjentów względem stanu zaawansowania choroby na zakończenie modelowania w drzewie decyzyjnym

Terapia	Łagodne POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
DPL + ST	■	■	■	■
ST	■	■	■	■

Ponadto w ramach drzewa decyzyjnego modelowano również występowania zaostrzeń oraz określono rozkład pacjentów pomiędzy podstany związane z występowaniem zaostrzeń. W tym celu uwzględniono ryzyka wystąpienia zaostrzeń (por. Tabela 4 i Tabela 5 w rozdz. 3.2.1.1) oraz odsetki pacjentów z 1, 2 lub co najmniej 3 umiarkowanymi lub ciężkimi zaostrzeniami (por. Tabela 6 w rozdz. 3.2.1.1). Uzyskane ostatecznie rozkłady pacjentów na podstany przedstawiono w kolejnych tabelach (dla DPL + ST – Tabela 10, dla ST – Tabela 11).

Tabela 10.
Rozkład pacjentów względem podstanów odzwierciedlających występowanie zaostrzeń na zakończenie modelowania w drzewie decyzyjnym – DPL + ST

Grupa	Łagodne POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
Wszyscy pacjenci, w tym:				
Pacjenci bez zaostrzeń	■	■	■	■
Pacjenci z co najmniej 1 umiarkowanym zaostrzeniem, w tym:	■	■	■	■
Pacjenci z 1 umiarkowanym zaostrzeniem	■	■	■	■
Pacjenci z 2 umiarkowanymi zaostrzeniami	■	■	■	■
Pacjenci z co najmniej 3 umiarkowanymi zaostrzeniami	■	■	■	■
Pacjenci z co najmniej 1 ciężkim zaostrzeniem, w tym:	■	■	■	■
Pacjenci z 1 ciężkim zaostrzeniem	■	■	■	■
Pacjenci z 2 ciężkimi zaostrzeniami	■	■	■	■

Grupa	Łagodne POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
Pacjenci z co najmniej 3 ciężkimi zaostrzeniami	■	■	■	■

Tabela 11.

Rozkład pacjentów względem podstawów odzwierciedlających występowanie zaostrzeń zna zakończenie modelowania w drzewie decyzyjnym – ST

Grupa	Łagodne POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
Wszyscy pacjenci, w tym:				
Pacjenci bez zaostrzeń	■	■	■	■
Pacjenci z co najmniej 1 umiarkowanym zaostrzeniem, w tym:	■	■	■	■
Pacjenci z 1 umiarkowanym zaostrzeniem	■	■	■	■
Pacjenci z 2 umiarkowanymi zaostrzeniami	■	■	■	■
Pacjenci z co najmniej 3 umiarkowanymi zaostrzeniami	■	■	■	■
Pacjenci z co najmniej 1 ciężkim zaostrzeniem, w tym:	■	■	■	■
Pacjenci z 1 ciężkim zaostrzeniem	■	■	■	■
Pacjenci z 2 ciężkimi zaostrzeniami	■	■	■	■
Pacjenci z co najmniej 3 ciężkimi zaostrzeniami	■	■	■	■

3.2.2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na DPL

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dla DPL [18] należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź terapeutyczna po 52 tygodniach leczenia POChP. Podobnie, zgodnie z projektem programu lekowego dla DPL, ocena odpowiedzi następuje po każdym 6 miesiącach leczenia – w przypadku jej braku pacjent jest wyłączany z programu. Struktura modelu (roczne cykle) oraz dostępne dane kliniczne umożliwiają uwzględnienie odpowiedzi jedynie po 52 tygodniach.

W konsekwencji w analizie uwzględniono ocenę odpowiedzi po 52 tygodniach terapii DPL (po zakończeniu modelowania w ramach drzewa decyzyjnego). Pacjenci, u których występuje odpowiedź, kontynuują leczenie DPL + ST (o ile nie przerywają leczenia z innych powodów, por. rozdz. 3.3), pacjenci bez odpowiedzi przerywają leczenie i stosują wyłącznie ST w pozostałej części horyzontu modelu. Przyjęto, że odsetek odpowiedzi wynosi ■, na podstawie wyników badań BOREAS i NOTUS, przy czym pacjent uznany jest za nieodpowiadającego na leczenie, jeśli wystąpi u niego większa liczba ciężkich zaostrzeń niż w roku poprzedzającym leczenie oraz/lub w przypadku wystąpienia takiej samej liczby ciężkich zaostrzeń, jeśli wystąpi u niego większa liczba umiarkowanych zaostrzeń niż w roku poprzedzającym leczenie.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono skrajny wariant, w którym odsetek odpowiedzi przyjęto na poziomie 100%.

Tabela 12.
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie DPL po 52 tygodniach

Scenariusz	Odsetek pacjentów z odpowiedzią
Analiza podstawowa	94,2%
Analiza wrażliwości (scenariusz Resp)	100%

3.2.3. Okres po 52 tygodniach (model Markowa)

W okresie po 52 tygodniach modelowanie przeprowadzone zostało z wykorzystaniem modelu Markowa, w którym uwzględniono dwa rodzaje przejść:

- pomiędzy stanami zaawansowania POChP,
- w ramach stanów zaawansowania pomiędzy podstanami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń.

3.2.3.1. CZAS UTRZYMYWANIA SIĘ EFEKTU TERAPEUTYCZNEGO W ZAKRESIE STOPNIA ZAAWANSOWANIA CHOROBY

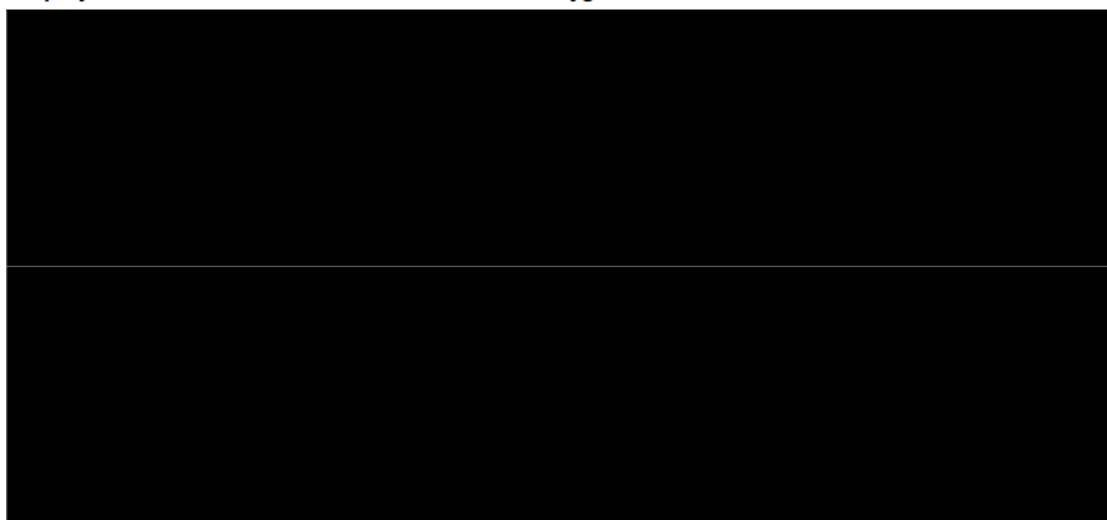
Brak jest danych pozwalających określić długość utrzymywania się efektu terapeutycznego w zakresie stopnia zaawansowania choroby u pacjentów z POChP. W konsekwencji wykorzystano wyniki wyników badania TRAVERSE [19], które przeprowadzone zostało u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą. Do badania tego włączono pacjentów z astmą uczestniczących we wcześniejszych RCT dla DPL vs placebo (w 12-tygodniowym badaniu II fazy oraz 52-tygodniowym badaniu III fazy). W badaniu TRAVERSE pacjenci, którzy w badanych klinicznych stosowali DPL, kontynuowali jego przyjmowanie przez 96 tygodni. Wnioski z badania wskazują, że uzyskane w ramach badań klinicznych efekty w zakresie poprawy FEV1 przed zastosowaniem leków rozszerzających oskrzela zostały utrzymane do końca 96-tygodniowego okresu obserwacji, co pozwala na wnioskowanie o utrzymującej się do 3 lat skuteczności DPL u chorych z umiarkowaną lub ciężką astmą.

W analizie przyjęto, że czas utrzymywania się efektu terapeutycznego DPL w zakresie stopnia zaawansowania choroby u pacjentów z POChP będzie podobny, jak w przypadku pacjentów z astmą, tj. założono, że utrzymywać się będzie przez 3 lata (tj. okres pierwszych 52 tygodni i kolejne 2 lata). Należy mieć na uwadze, że okres utrzymywania się efektu w przypadku astmy może być dłuższy (w badaniu TRAVERSE nie analizowano pacjentów w jeszcze dłuższym horyzoncie). Z drugiej strony wnioskowanie o okresie utrzymywania się efektu w POChP w oparciu o inną jednostkę chorobową stanowi ograniczenie analizy. W konsekwencji przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne okresy utrzymywania się efektu wynoszące 1 rok i 3 lata (ponad początkowy okres 52 tygodni).

W przypadku komparatora należy mieć na uwadze, że leczenie w badaniu stanowiło de facto kontynuację wcześniej stosowanej terapii, zatem osiągnięty efekt terapeutyczny w zakresie FEV1 i stopnia zaawansowania choroby wynikał najprawdopodobniej z samego udziału w badaniu klinicznym (wyższego poziomu stosowania się do zaleceń), a w praktyce najpewniej nie będzie obserwowany. W konsekwencji przyjęto, że efekt nie będzie się utrzymywał po okresie pierwszych 52 tygodni. Obserwacja pacjentów po zakończeniu badań BOREAS i NOTUS (do 64 tyg.) wskazuje, że w ramieniu komparatora w okresie między 52 i 64 tygodniem nastąpił spadek FEV1 (Wykres 2), co potwierdza zasadność przyjętego w analizie założenia. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny scenariusz, w którym przyjęto, że czas utrzymywanie się efektu wyniesie 1 rok.

Wykres 2.

Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla PLC +ST w leczeniu POChP – łączne wyniki dla pacjentów z badań BOREAS i NOTUS w okresie 64 tyg.



W poniższej tabeli podsumowano założenia analizy w zakresie czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego.

Tabela 13.

Czas utrzymywania się efektu terapeutycznego w zakresie stopnia zaawansowania choroby po okresie pierwszych 52 tyg. – dane przyjęte w analizie

Wariant	Czas utrzymywania się efektu terapeutycznego w zakresie stopnia zaawansowania choroby po okresie pierwszych 52 tyg.	
	DPL + ST	ST
Analiza podstawowa	2 lata	0 lat
Analiza wrażliwości (scenariusz FEV_sust_1)	1 rok	0 lat
Analiza wrażliwości (scenariusz FEV_sust_2)	3 lata	0 lat
Analiza wrażliwości (scenariusz FEV_sust_3)	2 lata	1 rok

3.2.3.2. PRAWDOPODOBIEŃSTWA PRZEJŚĆ POMIĘDZY STANAMI ZAAWANSOWANIA POChP

W okresie odpowiadającym utrzymywaniu się efektu z badań klinicznych nie modelowano przejść między stanami odpowiadającymi stadiom zaawansowania choroby, tj. założono, że pacjenci znajdują się w tych samych stanach, w których znajdowali się na zakończenie modelowania w ramach drzewa decyzyjnego (a więc zgodnie z rozkładem stanów na zakończenia badań BOREAS i NOTUS).

Po upływie okresu utrzymywania się efektu z badań prawdopodobieństwa przejść między stanami określono na podstawie danych literaturowych. Wartości prawdopodobieństw zaczerpnięto z analizy ekonomicznej Fenwick 2021 [12]. Analiza ta dotyczyła porównania dwóch preparatów stosowanych w POChP (terapii trójkowej LAMA + LABA + wGKS i terapii dwulekowej LABA + wGKS). Prawdopodobieństwa przejść określono w niej w oparciu o równania ryzyka wynikające z danych z badania randomizowanego TORCH [20, 21].

W analizie Fenwick 2021 nie uwzględniono stanu „łagodne POChP”, zatem w niniejszej analizie założono, że prawdopodobieństwa przejść ze stanu „łagodne POChP” do stanu „umiarkowane POChP” jest takie, jak ze stanu „umiarkowane POChP” do „ciężkie POChP”. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zaawansowania POChP są powiązane z podstanem odzwierciedlającym występowanie zaostrzeń, w którym znajduje się pacjent. W analizie Fenwick 2021 taka zależność również występowała, przy czym występowanie zaostrzeń modelowane było przy użyciu dwóch podstawów (wystąpienie / brak wystąpienia zaostrzenia), podczas gdy w niniejszej analizie uwzględniono trzy takie podstawy, odzwierciedlając w ten sposób również stopień ciężkości zaostrzenia.

W analizie Fenwick 2021 raportowano współczynniki regresji wynikające z danych z badania TORCH, w tym współczynnik odzwierciedlający roczny spadek wartości FEV1 dla pacjentów bez historii wcześniejszych zaostrzeń (-40,9 ml) oraz współczynnik odzwierciedlający dodatkowy spadek FEV1 u pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie w ciągu ostatniego roku (-30,6 ml). Wartości te wykorzystano do obliczenia czasu, który jest potrzebny „typowemu” pacjentowi z określonym stopniem zaawansowania POChP do przejścia progu określającego kolejny stopień zaawansowania (zgodnie z wytycznymi NCGC z 2010 r. [22]). „Typowy” pacjent został zdefiniowany poprzez charakterystyki z badań klinicznych dla DPL, przy czym założono, że pacjent taki znajduje się w środkowej wartości FEV1 dla danego stadium zaawansowania. Wartość FEV1 odpowiadającą typowemu pacjentowi w środkowym punkcie stadium zaawansowania określono wykorzystując równania opublikowane w Quanjer 1993 [23] oraz dane o wzroście i wieku pacjentów. Czas do uzyskania środkowego punktu kolejnego stadium zaawansowania oszacowano z wykorzystaniem opisanych wyżej współczynników rocznej redukcji FEV1 z Fenwick 2021. Oszacowany czas przekonwertowano na prawdopodobieństwa przejść przy założeniu rozkładu wykładniczego. W ten sposób uzyskano prawdopodobieństwa przejść między stanami zaawansowania POChP z uwzględnieniem występowania zaostrzeń.

Występowanie zapalenia typu 2 u pacjentów z POChP (charakteryzującego się podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL) wiąże się z dalszym przyspieszeniem spadku czynności płuc. Wyniki badania CanCOLD [24] wskazują, że liczbą eozynofiliów we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL była istotnym i niezależnym czynnikiem ryzyka przyspieszonego spadku czynności płuc w POChP. W ramach analizy wrażliwości badania CanCOLD analizowano roczne współczynniki spadku FEV1 u pacjentów z POChP z wyłączeniem współistniejącej astmy. Dane te wykorzystano w niniejszej analizie jako najbardziej właściwe do określenia spadku czynności płuc u pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej. W badaniu CanCOLD podzielono pacjentów z tej grupy na 3 podgrupy definiowane przez wartość EOS: pacjenci z EOS < 150 komórek/ μL , pacjenci z EOS 150-300 komórek/ μL oraz pacjenci z EOS ≥ 300 komórek/ μL . Roczny spadek FEV1 w tych grupach oszacowano na poziomie:

- EOS < 150 komórek/ μL : 23,81 mL/rok (N=182),
- EOS 150-300 komórek/ μL : 38,71 mL/rok (N=168),
- EOS ≥ 300 komórek/ μL : 58,51 mL/rok (N=116).

W celu określenia średniego spadku w całej kohorcie (N=466), oszacowano średni ważony spadek jako:

$$\frac{182}{466} 23,81 + \frac{168}{466} 38,71 + \frac{116}{466} 58,51 = 38,47 \text{ mL/rok.}$$

W celu określenia wpływu wysokiej wartości EOS na spadek czynności płuc, porównano spadek w grupie z EOS ≥ 300 komórek/ μL do średniego spadku w kohorcie i wyznaczono mnożnik:

$$\frac{58,51}{38,47} = 1,52.$$

Ostatecznie w wyniku komunikacji autorów globalnego modelu z autorem publikacji Fenwick 2021 roczne prawdopodobieństwa przejść między stanami zaawansowania przeliczono uwzględniając wiek i wzrost pacjentów z badań BOREAS i NOTUS oraz uwzględniając mnożnik 1,52.

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w analizie prawdopodobieństwa przejść, jednakowe dla obydwu porównywanych interwencji (Tabela 14).

Tabela 14.
Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa – okres po 52 tyg. i po upływie okresu utrzymywania się efektu dla DPL z badań klinicznych

Przejście	Występowanie zaostrzeń (podstan)	Prawdopodobieństwo przejścia (roczne) dostosowane względem wieku i wzrostu	
		Przed uwzględnieniem mnożnika 1,52	Po uwzględnieniu mnożnika 1,52 – dane przyjęte w analizie
Łagodne POChP -> Umiarkowane POChP	Brak zaostrzeń	4,1%	7,8%
	Umiarkowane zaostrzenie	8,8%	14,3%
	Ciężkie zaostrzenie	8,8%	14,3%
Umiarkowane POChP -> Ciężkie POChP	Brak zaostrzeń	4,1%	7,8%
	Umiarkowane zaostrzenie	8,8%	14,3%

Przejście	Występowanie zaostreżeń (podstan)	Prawdopodobieństwo przejścia (roczne) dostosowane względem wieku i wzrostu	
		Przed uwzględnieniem mnożnika 1,52	Po uwzględnieniu mnożnika 1,52 – dane przyjęte w analizie
Ciężkie POChP -> Bardzo ciężkie POChP	Ciężkie zaostrezenie	8,8%	14,3%
	Brak zaostreżeń	7,8%	11,8%
	Umiarkowane zaostrezenie	14,3%	24,2%
	Ciężkie zaostrezenie	14,3%	24,2%

3.2.3.3. PRAWDOPODOBIEŃSTWA PRZEJŚĆ POMIĘDZY PODSTANAMI ODZWIERCIEDLAJĄCYMI WYSTĘPOWANIE ZAOSTRZEŃ

W ramach każdego ze stanów zaawansowania POChP pacjenci mogą doświadczać braku zaostreżeń, co najmniej 1 umiarkowanego zaostrezenia (bez ciężkich zaostreżeń) lub co najmniej 1 ciężkiego zaostrezenia. Prawdopodobieństwa przejść między podstanami (prawdopodobieństwa występowania zaostreżeń w kolejnych cyklach) są zależne od aktualnego stanu zaawansowania POChP oraz historii wcześniejszych zaostreżeń (tj. występowania zaostreżeń w cyklu/roku poprzednim).

Brak jest szczegółowych danych w badaniach BOREAS i NOTUS pozwalających na określenie ryzyka wystąpienia kolejnych zaostreżeń w zależności od ich wcześniejszego wystąpienia. W konsekwencji w analizie uwzględniono wyniki publikacji Whittaker 2022 [25]. W badaniu tym analizowano dane pacjentów z POChP z Wielkiej Brytanii w odniesieniu do zależności między początkową częstością występowania zaostreżeń i ich ciężkością, a późniejszą śmiertelnością i występowaniem kolejnych zaostreżeń. W publikacji raportowano względne częstości epizodów (IRR, *incidence rate ratio*) kolejnego zaostrezenia względem wcześniejszej historii zaostreżeń, tj. dla pacjentów z 1, 2 lub 3+ wcześniejszymi zaostrezeniami w porównaniu do pacjentów bez zaostreżeń (Tabela 15). Uwzględniono dane dla pacjentów z podwyższoną eozynofilią we krwi na poziomie ≥ 300 komórek/ μL .

Tabela 15.
Względne częstości epizodów kolejnego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrezenia w zależności od historii zaostreżeń – dane z publikacji Whittaker 2022

Początkowy status występowania zaostreżeń	IRR (95% CIs)	
	IRR dla wystąpienia nowego umiarkowanego zaostrezenia	IRR dla wystąpienia nowego ciężkiego zaostrezenia
Brak zaostreżeń	1 (ref)	1 (ref)
1 umiarkowane zaostrezenie	1,78 (1,70 – 1,86)	1,21 (1,12 – 1,31)
2 umiarkowane zaostrezenia	2,44 (2,32 – 2,58)	1,38 (1,25 – 1,53)
3+ umiarkowane zaostrezenia	3,94 (3,75 – 4,14)	1,70 (1,56 – 1,84)
1 ciężkie zaostrezenie	2,48 (2,29 – 2,68)	2,66 (2,43 – 2,92)
2 ciężkie zaostrezenia	2,27 (1,96 – 2,62)	3,86 (3,25 – 4,58)
3+ ciężkie zaostrezenia	2,15 (1,71 – 2,69)	5,35 (4,33 – 6,61)

Referencyjne ryzyka zaostrzeń (tj. ryzyka dla pacjentów z brakiem wcześniejszych zaostrzeń) w publikacji Whittaker 2022 nie były raportowane w podziale na stopień zaawansowania POChP. W konsekwencji jako poziom referencyjny wykorzystano dane z badania Wallace 2019 [26] (Tabela 16).

Tabela 16.

Referencyjne wartości ryzyka występowania zaostrzeń dla pacjentów bez wcześniejszych zaostrzeń – Wallace 2019

Stan zaawansowania choroby	Roczne ryzyko	
	Zaostrzenia umiarkowane	Zaostrzenia ciężkie
Łagodne POChP	0,50	0,10
Umiarkowane POChP	0,61	0,11
Ciężkie POChP	1,02	0,20
Bardzo ciężkie POChP	0,82	0,34

W świetle powyższych spostrzeżeń, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy podstanami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń w ramieniu ST określono na podstawie badań Wallace 2019 oraz Whittaker 2022:

- obliczono ryzyka ciężkich zaostrzeń i umiarkowanych zaostrzeń dla danej grupy na podstawie wartości referencyjnych z Wallace 2019 oraz odpowiedniego IRR z Whittaker 2022,
- ryzyka ciężkich zaostrzeń i umiarkowanych zaostrzeń przeliczono na prawdopodobieństwa,
- prawdopodobieństwa braku zaostrzeń określono jako dopełnienie prawdopodobieństw umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń do 100%.

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte prawdopodobieństwa przejść między podstanami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń (Tabela 17).

Tabela 17.

Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa między podstanami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń – ST

Stan wyjściowy		Liczba wcześniejszych zaostrzeń	Prawdopodobieństwo przejścia do podstanu		
Stan modelu (stadium zaawansowania POChP)	Podstan modelu (status zaostrzeń)		Brak zaostrzeń	Umiarkowane zaostrzenie	Ciężkie zaostrzenie
Łagodne POChP	Brak zaostrzeń	0	51%	39%	10%
		1	30%	59%	11%
		2	17%	70%	13%
		≥3	0%	84%	16%
	Ciężkie zaostrzenie	1	6%	71%	23%
		2	0%	68%	32%
		≥3	0%	59%	41%
Umiarkowane POChP	Brak zaostrzeń	0	44%	46%	10%
		1	21%	66%	12%
		2	8%	77%	14%
		≥3	0%	83%	17%
	Ciężkie zaostrzenie	1	0%	75%	25%

Stan wyjściowy		Liczba wcześniejszych zaostrzeń	Prawdopodobieństwo przejścia do podstanu		
Stan modelu (stadium zaawansowania POChP)	Podstan modelu (status zaostrzeń)		Brak zaostrzeń	Umiarkowane zaostrzenie	Ciężkie zaostrzenie
Ciężkie POChP	Brak zaostrzeń	2	0%	65%	35%
		≥3	0%	56%	44%
		0	18%	64%	18%
	Umiarkowane zaostrzenie	1	0%	79%	21%
		2	0%	76%	24%
		≥3	0%	71%	29%
	Ciężkie zaostrzenie	1	0%	59%	41%
		2	0%	46%	54%
		≥3	0%	34%	66%
		0	15%	56%	29%
Bardzo ciężkie POChP	Umiarkowane zaostrzenie	1	0%	66%	34%
		2	0%	63%	37%
		≥3	0%	56%	44%
	Ciężkie zaostrzenie	1	0%	40%	60%
		2	0%	27%	73%
		≥3	0%	16%	84%
		0	15%	56%	29%

W przypadku ramienia DPL + ST uwzględniono wartości ryzyka względnego występowania zaostrzeń w oparciu o badania BOREAS i NOTUS (te same wartości ryzyka względnego, które wykorzystano w okresie pierwszych 52 tygodni – por. Tabela 5) i zaaplikowano je do prawdopodobieństw określonych dla ST.

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte prawdopodobieństwa przejść między podstanami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń (Tabela 18).

Tabela 18.
Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa pomiędzy podstanami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń – DPL + ST

Stan wyjściowy		Liczba wcześniejszych zaostrzeń	Prawdopodobieństwo przejścia do podstanu		
Stan modelu (stadium zaawansowania POChP)	Podstan modelu (status zaostrzeń)		Brak zaostrzeń	Umiarkowane zaostrzenie	Ciężkie zaostrzenie
Łagodne POChP	Brak zaostrzeń	0	■	■	■
		1	■	■	■
		2	■	■	■
	Umiarkowane zaostrzenie	≥3	■	■	■
		1	■	■	■
		2	■	■	■
		≥3	■	■	■

Stan wyjściowy		Liczba wcześniejszych zaostrzeń	Prawdopodobieństwo przejścia do podstanu		
Stan modelu (stadium zaawansowania POChP)	Podstan modelu (status zaostrzeń)		Brak zaostrzeń	Umiarkowane zaostrenie	Ciężkie zaostrenie
Umiarkowane POChP	Brak zaostrzeń	0	■	■	■
		1	■	■	■
		2	■	■	■
		≥3	■	■	■
	Ciężkie zaostrenie	1	■	■	■
		2	■	■	■
		≥3	■	■	■
		≥3	■	■	■
Ciężkie POChP	Brak zaostrzeń	0	■	■	■
		1	■	■	■
		2	■	■	■
		≥3	■	■	■
	Ciężkie zaostrenie	1	■	■	■
		2	■	■	■
		≥3	■	■	■
		≥3	■	■	■
Bardzo ciężkie POChP	Brak zaostrzeń	0	■	■	■
		1	■	■	■
		2	■	■	■
		≥3	■	■	■
	Ciężkie zaostrenie	1	■	■	■
		2	■	■	■
		≥3	■	■	■
		≥3	■	■	■

3.2.3.4. PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli podsumowano założenia dot. prawdopodobieństw przejść między stanami w modelu Markowa.

Tabela 19.
Podsumowanie założeń dot. prawdopodobieństw przejść w modelu Markowa

Parametr	Wartość
Prawdopodobieństwa przejść między stanami w okresie utrzymywania się efektu z badań	Brak przejść, pacjenci pozostają w stanach zgodnie z rozkładem na koniec badań BOREAS i NOTUS
Długość utrzymywania się efektu z badań	DPL + ST: 2 lata; ST: 0 lat (Tabela 13)
Prawdopodobieństwa przejść między stanami po okresie utrzymywania się efektu z badań	Na podstawie Fenwick 2021 (Tabela 14)
Prawdopodobieństwa przejść między podstanami (niezależnie od czasu utrzymywania się efektu z badań)	Na podstawie BOREAS i NOTUS oraz Whittaker 2022 (Tabela 18, Tabela 17)

3.3. Przerwanie leczenia

W analizie uwzględniono przerywanie leczenia DPL z dowolnej przyczyny w pierwszym roku terapii w oparciu o wyniki badań BOREAS i NOTUS, w których 90,7% pacjentów kontynuowało leczenie DPL po upływie 52-tygodniowego okresu obserwacji. Założono konserwatywnie, że pacjenci przerywają leczenie DPL pod koniec okresu obserwacji.

Ponadto, w dłuższym horyzoncie w modelu, pacjenci leczeni DPL, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 52 tygodniach, kontynuują terapię, przy czym uwzględniono roczne przerywanie leczenia.

Po zakończeniu okresu badania wykorzystano dane rzeczywiste dotyczące astmy lub skorzystano z opinii brytyjskich ekspertów.

Zakładając, że wskaźnik przerywania leczenia DPL w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej astmy może służyć jako punkt odniesienia dla POChP, dane te sugerują, że wskaźnik przerywania leczenia na poziomie około 15% jest właściwym dla określenia rocznego odsetka przerywania leczenia DPL. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że wartość ta może być zaniżona w przypadku pacjentów z POChP leczonych DPL w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej, ponieważ odsetek pozostawiania na terapii wziewnej w leczeniu POChP wynosi zazwyczaj mniej niż 50% [27–29].

W związku z powyższym, w ramach analizy podstawowej przyjęto, iż wskaźnik przerywania leczenia DPL wynosić będzie 15%.

W związku z tym, że DPL stosowany jest jako terapia dodana do ST, przerywanie leczenia w modelu zostało uwzględnione tylko w przypadku DPL. Założono, iż pacjenci otrzymujący ST pozostaną na leczeniu przez cały horyzont czasowy analizy.

Przyjęte odsetki przerywania leczenia zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Przerwanie leczenia – dane przyjęte w analizie

Terapia	Roczny odsetek przerywania leczenia	
	1. rok terapii	Kolejne lata
DPL + ST	9,3%	15%
ST	0,0%	0,0%

3.4. Śmiertelność

U pacjentów z POChP występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do populacji ogólnej. W analizach ekonomicznych dla POChP uwzględniano wzrost ryzyka zgonu związany ze stanem zaawansowania choroby oraz występowaniem zaostrzeń [12, 15]. Ponadto, opublikowane niedawno dane dot. 339 647 pacjentów z POChP z Anglii [25] wskazują, że zarówno status występowania niedawnych zaostrzeń, jak i liczba tych zdarzeń wpływa na śmiertelność. W konsekwencji, w niniejszej analizie w celu określenia śmiertelności pacjentów z POChP uwzględniono współczynniki SMR (ang. *standardized mortality ratio*) dla stanów zdrowia i występowania zaostrzeń względem śmiertelności ogólnej.

3.4.1. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej w Polsce uwzględniono tablice trwania życia za 2024 r. opublikowane przez GUS [16].

Tabela 21.
Śmiertelność ogólna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
65	0,02184	0,00950	83	0,08918	0,06100
66	0,02374	0,01046	84	0,09860	0,06927
67	0,02570	0,01146	85	0,10905	0,07873
68	0,02765	0,01257	86	0,12037	0,08936
69	0,02966	0,01377	87	0,13229	0,10100
70	0,03178	0,01514	88	0,14460	0,11346
71	0,03402	0,01669	89	0,15723	0,12668
72	0,03645	0,01843	90	0,17018	0,14068
73	0,03910	0,02039	91	0,18354	0,15545
74	0,04201	0,02261	92	0,19736	0,17105
75	0,04520	0,02508	93	0,21171	0,18751
76	0,04872	0,02785	94	0,22652	0,20475
77	0,05263	0,03093	95	0,24174	0,22266
78	0,05700	0,03440	96	0,25729	0,24111
79	0,06187	0,03829	97	0,27311	0,25997
80	0,06738	0,04275	98	0,28911	0,27907
81	0,07366	0,04789	99	0,30519	0,29826
82	0,08089	0,05392	100	0,32127	0,31737

Tablice trwania życia przedstawiają dane dla populacji ogólnej Polski, która obejmuje również pacjentów, u których zgon nastąpił z powodu POChP. Zastosowanie współczynników SMR

odzwierciedlających zwiększone ryzyko zgonu związane z POChP bezpośrednio do śmiertelności z tablic spowoduje podwójne naliczenie śmiertelności związanej z POChP. W celu uniknięcia takiego błędu, prawdopodobieństwa zgonu raportowane w tablicach zredukowano o odsetek zgonów, których przyczyną było POChP. W efekcie uzyskano ogólne prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn innych niż POChP.

Odsetki zgonów z powodu POChP wśród wszystkich zgonów oszacowano na podstawie danych GUS dotyczących przyczyn zgonów i zestawiono w tabeli poniżej [30].

Tabela 22.
Dane GUS dotyczące śmiertelności z uwzględnieniem POChP jako przyczyny w 2023 roku

Przedział wiekowy	Zgony w 2023 roku		Zgony z powodu POChP w 2023 roku		Odsetek zgonów z powodu POChP wśród wszystkich zgonów	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
0	609	442	0	0	0,00000%	0,00000%
1-4	118	93	0	0	0,00000%	0,00000%
5-9	87	100	0	0	0,00000%	0,00000%
10-14	130	128	0	0	0,00000%	0,00000%
15-19	431	231	0	0	0,00000%	0,00000%
20-24	762	246	1	0	0,13123%	0,00000%
25-29	1 164	341	0	0	0,00000%	0,00000%
30-34	1 879	563	1	0	0,05322%	0,00000%
35-39	3 244	1 027	3	3	0,09248%	0,29211%
40-44	4 613	1 499	5	2	0,10839%	0,13342%
45-49	6 381	2 245	17	4	0,26642%	0,17817%
50-54	8 230	3 226	32	19	0,38882%	0,58896%
55-59	11 814	4 827	83	35	0,70256%	0,72509%
60-64	19 701	9 535	233	150	1,18268%	1,57315%
65-69	30 841	16 454	476	281	1,54340%	1,70779%
70-74	32 633	23 014	627	470	1,92137%	2,04224%
75-79	26 431	23 548	556	425	2,10359%	1,80482%
80-84	23 008	29 115	415	348	1,80372%	1,19526%
85-89	21 433	38 264	346	275	1,61433%	0,71869%
90-94	12 503	31 611	177	172	1,41566%	0,54411%
95 i więcej	3 474	13 041	32	39	0,92113%	0,29906%
Razem	209 486	218 702	3 004	2 223		

3.4.2. Śmiertelność związana z POChP

3.4.2.1. ŚMIERTELNOŚĆ ZWIĄZANA ZE STANEM ZAAWANSOWANIA POCHP

Dane dotyczące śmiertelności związanej z POChP odnaleziono w literaturze w publikacjach Shavelle 2009 [10], Leivseth 2013 [31] oraz Whittaker 2024 [25].

Zwiększone ryzyko zgonu zostało uwzględnione poprzez aplikację wartości SMR względem śmiertelności ogólnej. Analogiczne podejście zastosowano w analizie ekonomicznej Trigueros 2022 [15].

W publikacji Shavelle 2009 przeanalizowano dane podgrupy pacjentów z badania NHANES III, tj. 6 261 dorosłych w wieku powyżej 50 lat, dla których dostępne były wiarygodne dane dot. wyników badań płuc. Celem badania było określenie ryzyka zgonu oraz oczekiwanej długości życia u pacjentów z POChP.

W publikacji Leivseth 2013 analizowano dane 1540 pacjentów z POChP, którzy uczestniczyli w badaniu *Norwegian Nord-Trøndelag Health Study* w latach 1995–1997 i byli obserwowani pod kątem śmiertelności do 2012 r.

W publikacji Whittaker 2024 analizowano dane angielskich pacjentów z POChP z bazy *Clinical Practice Research Datalink (CPRD) Aurum* w okresie 2010-2020. Celem badania było określenie czynników wpływających na śmiertelność pacjentów z POChP. Włączono 339 647 pacjentów.

Jako że w badaniach nie raportowano SMR dla stanu „łagodne POChP” (w badaniu Whittaker 2024 stan „łagodne POChP” jest stanem referencyjnym) lub raportowano wartości mniejsze od 1 (w Shavelle 2009 raportowano wartość 0,9, a w Leivseth 2013 raportowano wartość 0,91 dla mężczyzn i 0,75 dla kobiet), założono, że SMR dla tego stanu wynosi 1. Ponadto w publikacji Shavelle 2009 raportowano SMR łącznie dla stanów „ciężkie POChP” i „bardzo ciężkie POChP” (SMR = 2,6). W niniejszej analizie przyjęto, że SMR dla stanu „ciężkie POChP” wynosi 2,55, a dla stanu „bardzo ciężkie POChP” wynosi 2,65. Założenie to jest zgodne z analizą ekonomiczną Trigueros 2022, w której wartości te określono w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznymi.

W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania Whittaker 2024 ze względu na znacząco większą liczbę włączonych pacjentów. Dane z pozostałych badań uwzględniono w analizie wrażliwości.

Tabela 23.
Wartości SMR dla śmiertelności związanej ze stanem zaawansowania POChP względem śmiertelności ogólnej

Stan zaawansowania POChP	SMR		
	Analiza podstawowa Whittaker 2024	Scenariusz Mort_1 Leivseth 2013	Scenariusz Mort_2 Shavelle 2009
Łagodne POChP	1,0	1,0	1,0
Umiarkowane POChP	1,45	1,5	1,4
Ciężkie POChP	2,33	2,7	2,55
Bardzo ciężkie POChP	4,10	4,0	2,65

3.4.2.2. ŚMIERTELNOŚĆ ZWIĄZANA Z WYSTĘPOWANIEM ZAOSTRZEŃ

W analizie uwzględniono śmiertelność związaną z wystąpieniem niedawnych zaostrzeń. Wzrost ryzyka zgonu związany z wystąpieniem zaostrzeń określono na podstawie wskaźników względnych częstości epizodów (IRR) raportowanych w publikacji Whittaker 2022 [9]. Niedawne zaostwienie definiowano jako

zdarzenie występujące w ciągu ostatniego roku, a więc w sposób spójny ze sposobem modelowania występowania zaostrzeń w niniejszej analizie (cykl w modelu Markowa wynosi 1 rok). W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki IRR względem stanu bez zaostrzeń w podziale na ciężkość i liczbę zaostrzeń.

Tabela 24.
Wartości IRR dla śmiertelności związanej z występowaniem zaostrzeń względem braku zaostrzeń

Liczba i ciężkość zaostrzeń	IRR
1 umiarkowane zaostrzenie	1,08
2 umiarkowane zaostrzenia	1,16
3+ umiarkowane zaostrzenia	1,32
1 ciężkie zaostrzenie	1,75
2 ciężkie zaostrzenia	2,33
3+ ciężkie zaostrzenia	2,87

Należy mieć na uwadze, że dane dotyczące wzrostu śmiertelności związane ze stadium zaawansowania POChP i z występowaniem zaostrzeń zostały określone w oparciu o różne źródła danych. Pomimo że w publikacji Whittaker 2022 wskazano, że wartości określające wzrost ryzyka zgonu związany z zaostrzeniami są wartościami dostosowanymi, nie wyjaśniono, jakie dokładnie dostosowanie zostało przeprowadzone. Jednoczesne uwzględnienie danych dla wzrostu śmiertelności związanej ze stadium zaawansowania POChP i z występowaniem zaostrzeń może zatem prowadzić do przeszacowania śmiertelności. W konsekwencji w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono wzrostu śmiertelności związanej z wystąpieniem niedawnych zaostrzeń (Tabela 25).

Tabela 25.
Śmiertelność związana z występowaniem zaostrzeń – scenariusze analizy

Scenariusz	IRR dla śmiertelności związanej z występowaniem zaostrzeń
Analiza podstawowa	Uwzględnione
Scenariusz Mort_3	Nieuwzględnione

3.5. Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby występuje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badania SUMMIT [11] przeprowadzonego w populacji pacjentów z POChP wskazują, że ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych rośnie po wystąpieniu ciężkiego zaostrzenia (zwłaszcza w okresie pierwszych 30 dni od zaostrzenia) i utrzymuje się przez okres roku. Badanie SUMMIT było badaniem randomizowanym porównującym produkt z grupy LABA + wGKS względem LABA i wGKS w oddzielnych wstrzykiwaczach.

W niniejszej analizie uwzględniono wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w uproszczony sposób, stosując podejście analogiczne, jak w przypadku zdarzeń niepożądanych. W okresie

pierwszych 52 tygodni (w drzewie decyzyjnym) uwzględniono odsetki pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi wprost z badań BOREAS i NOTUS (Tabela 26). Po 52 tygodniach (w modelu Markowa) założono, że zdarzenia sercowo-naczyniowe występują u określonych odsetków pacjentów przebywających w poszczególnych podstanach związanych z zaostrzeniami (Tabela 27). Odsetki te określono na podstawie wyników badania SUMMIT (publikacja Kunisaki 2018 [11]).

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w pierwszych 52 tygodniach

Terapia	Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych
DPL + ST	0,53%
ST	1,28%

Tabela 27.
Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych po 52 tygodniach

Podstan związany z występowaniem zaostrzeń	Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych
Brak zaostrzeń	1,3%
Umiarkowane zaostrzenie	2,8%
Ciężkie zaostrzenie	4,1%

Łączne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych podzielono pomiędzy konkretne zdarzenia, tj. zawał serca, udar, niestabilna dławica piersiowa i przemijający atak niedokrwienny. W modelu zastosowano uproszczone podejście, w ramach którego nie uwzględniono śmiertelności związanej ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W konsekwencji uwzględniono wyłącznie zdarzenia nieprowadzące do zgonu. Biorąc pod uwagę, że ryzyko wystąpienia tych zdarzeń rośnie w przypadku występowania zaostrzeń, a jednocześnie DPL zmniejsza liczbę zaostrzeń, zastosowane podejście jest konserwatywne, gdyż w większym stopniu zaniża śmiertelność w ramieniu komparatora. Podział na poszczególne zdarzenia określono na podstawie publikacji Kunisaki 2018 i założono, że jest stały w horyzoncie analizy (Tabela 28).

Tabela 28.
Podział zdarzeń sercowo-naczyniowych według rodzaju zdarzenia

Zdarzenie	Częstość występowania
Zawał serca	41,5%
Udar mózgu	30,5%
Dławica piersiowa niestabilna	19,9%
Przemijający atak niedokrwienny	8,2%

3.6. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o wyniki badań klinicznych BOREAS i NOTUS. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment emergent adverse events*) występujące u przynajmniej 2% pacjentów leczonych DPL, o ile ich częstość była wyższa o co najmniej 1% niż w ramieniu ST oraz analogicznie w odwrotnej sytuacji, tj. zdarzenia występujące u przynajmniej 2% pacjentów leczonych ST, o ile ich częstość była wyższa o co najmniej 1% niż w ramieniu DPL. W celu uniknięcia podwójnego naliczenia kosztów, uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane niezwiązane z układem sercowo-naczyniowym. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie. Przyjęte odsetki uwzględniane są w każdym cyklu modelu.

Tabela 29.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie	Roczna częstość występowania zdarzenia	
	DPL + ST	ST
Ból głowy	7,8%	6,6%
Ból pleców	4,5%	3,1%
Zakażenie układu moczowego	3,0%	1,9%
Zapalenie błony śluzowej żołądka	2,0%	0,7%
Nadciśnienie tętnicze	3,4%	4,6%

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

POChP ze względu na swój przewlekły charakter, podwyższone ryzyko śmiertelności czy występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych z powodu nawracających zaostrzeń wymagających hospitalizacji, ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów. W celu wykazania potencjalnego wpływu na jakość życia pacjentów, w modelu ekonomicznym uwzględniono wartości użyteczności powiązane ze stopniem zaawansowania POChP, spadki użyteczności związane z zaostrzeniami i spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz sercowo-naczyniowymi.

3.7.1. Użyteczności związane ze stopniem zaawansowania choroby

W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane pochodzące z badań klinicznych NOTUS oraz BOREAS.

Użyteczności dla stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu zostały przeliczone zgodnie z polskimi normami użyteczności EQ-5D-5L.

Wartości przyjęte w analizie i uwzględnione w ramach scenariusza podstawowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Użyteczności dla stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu – dane przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Wartości użyteczności zmapowane z SGRQ oraz przeliczone zgodnie z polskimi normami użyteczności (SE)	
	DPL + ST	ST
Łagodne POChP		
Umiarkowane POChP		
Ciężkie POChP		
Bardzo ciężkie POChP		

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 20 publikacji, w tym 18 publikacji raportujących użyteczności w zależności od stopnia zaawansowania POChP – publikacje te opisano w aneksie (rozdz. A.2.2).

W publikacji Nolan 2016 raportowano wspólną wartość użyteczności dla pacjentów z wartością FEV₁ ≥ 80% (postać łagodna) oraz 50% ≤ FEV₁ < 80% (postać umiarkowana), dlatego też nie wykorzystano wyników tej publikacji w dalszej analizie. W publikacjach Solcem 2013, Menn 2010, Punekar 2007,

Miravittles 2014 oraz Miravittles 2015 nie raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, dlatego również nie uwzględniono ich w dalszej analizie.

Wartości użyteczności pozyskane z pozostałych 12 publikacji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Użyteczności raportowane w odnalezionych badaniach

Badanie		Liczba pacjentów	Wiek	Łagodne POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
de Nigris 2022 [33]		-		-	0,79	0,76	0,72
Esquinas 2019 [34]		6198	67,4	0,70	0,70	0,66	0,60
Merino 2019 [35]		160		0,74	0,77	0,58	0,48
Wacker 2016a [36]		2 275	65,1	0,85	0,84	0,81	0,74
Wacker 2016b [37]		2 291	65,1	0,85	0,84	0,81	0,74
Lin 2014 [38]		670	68,5	0,81	0,81	0,76	0,74
Pickard 2011 [39]		120	71,2	0,73	0,59	0,63	0,63
Szende 2009 [40]		176	64	0,85	0,73	0,74	0,53
Rutten-van Molken 2006 [41]	Normy UK	1 126	64,5	-	0,787	0,750	0,647
	Normy US	1 126	64,5	-	0,832	0,803	0,731
Stahl 2005 [42]		159	64,3	0,84	0,73	0,74	0,52
Einarson 2015 [43]	Wartości z badań	-	-	0,828	0,765	0,711	0,607
	Wartości z analiz ekonomicznych	-	-	0,866	0,770	0,739	0,596
Asukai 2012 [44]		11 066	bd.	0,820	0,801	0,744	0,743

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

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

W publikacji Pickard 2011, Szende 2009 oraz Stahl 2005 użyteczności w stanach mniej ciężkich były niższe niż w stanach cięższych, w związku z tym postanowiono nie uwzględniać ich w dalszej analizie. W publikacjach Rutten-van Molken 2006 oraz de Nigris 2022 nie raportowano danych dla łagodnego POChP, w związku z tym tych publikacji również nie uwzględniono w dalszej analizie. Podobnie pominięto publikacje, w których wartości użyteczności dla łagodnego i umiarkowanego POChP były jednakowe (Esquinas 2019 i Lin 2011).

Ostatecznie w ramach analizy wrażliwości przetestowano średnie wartości z przeglądu systematycznego Einardson 2015 (dane z badań – scenariusz U1 i dane z analiz ekonomicznych – scenariusz U2), z publikacji Wacker 2016a i Wacker 2016b (scenariusz U3) oraz z badania Asukai 2012 (scenariusz U4).

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności wykorzystane na potrzeby niniejszej analizy.

Tabela 32.
Użyteczności stanów zdrowia - wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości

Wariant	Łagodne POChP	Umiarkowane POChP	Ciężkie POChP	Bardzo ciężkie POChP
Scenariusz U1 (Einardson 2015 – badania)	0,828	0,765	0,711	0,607
Scenariusz U2 (Einardson 2015 – analizy ekonomiczne)	0,866	0,770	0,739	0,596
Scenariusz U3 (Wacker 2016a i Wacker 2016b)	0,85	0,84	0,81	0,74
Scenariusz U4 (Asukai 2012)	0,820	0,801	0,744	0,743

3.7.2. Spadki użyteczności związane z zaostrzeniami

Model uwzględnia możliwość określenia spadków użyteczności odzwierciedlających krótkotrwały spadek jakości życia w związku ze stanem ostrym w momencie wystąpienia zaostrzenia (założono, że trwa ona 3 miesiące) oraz długotrwały spadek (przewlekły, 1 rok po zaostrzeniu).

W ramach analizy podstawowej wykorzystano dane z badań klinicznych NOTUS i BOREAS, wyznaczone w sposób opisany w rozdz. 3.7.1. Dane te odnoszą się do spadku krótkotrwałego związanego z fazą ostrą zaostrzenia. W analizie podstawowej nie uwzględniono przewlekłego wpływu zaostrzeń na jakość życia.

Tabela 33.
Spadki użyteczności – zaostrzenia – analiza podstawowa

Zdarzenie	Spadek użyteczności
Umiarkowane zaostrzenie – stan ostry (obejmuje okres 3 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	
Ciężkie zaostrzenie – stan ostry (obejmuje okres 3 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	
Umiarkowane zaostrzenie – stan przewlekły (obejmuje okres 12 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	

Zdarzenie	Spadek użyteczności
Ciężkie zaostrzenie – stan przewlekły (obejmuje okres 12 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	■

Ponadto w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje Jackson 2024 [45] i Guo 2020 [46]. W badaniu Jackson 2024 wykorzystano dane z badania ETHOS i opracowano modele regresji EQ-5D-5L dla pomiarów zaostrzeń POChP skorygowane o czas trwania leczenia. Badanie Guo 2020 to metaanaliza siedmiu badań randomizowanych, obserwacyjnych lub interwencyjnych, w których populacją docelową byli pacjenci z POChP, a pierwszorzędnym punktem końcowym były wyniki dla zaostrzeń.

Dane wykorzystane w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Spadki użyteczności – zaostrzenia – analiza wrażliwości

Zdarzenie	Spadek użyteczności	
	Scenariusz U_Exacerb_1 (Jackson 2024)	Scenariusz U_Exacerb_2 (Guo 2020)
Umiarkowane zaostrzenie – stan ostry (obejmuje okres 3 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	0,053	0,00
Ciężkie zaostrzenie – stan ostry (obejmuje okres 3 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	0,087	0,00
Umiarkowane zaostrzenie – stan przewlekły (obejmuje okres 12 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	0,013	0,02
Ciężkie zaostrzenie – stan przewlekły (obejmuje okres 12 mies. od wystąpienia zaostrzenia)	0,021	0,03

3.7.3. Użyteczności związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i zdarzeniami niepożądanymi

Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych przyjęto zgodnie z założeniami modelu oryginalnego. Wartości użyteczności w modelu zostały pozyskane z analizy Sterne 2017 [47]. W publikacji tej opisano przegląd systematyczny, metaanalizę sieciową oraz analizę kosztów-użyteczności dla doustnych antykoagulantów w prewencji i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków. Spadki użyteczności uwzględnione w analizie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Spadki użyteczności – zdarzenia sercowo-naczyniowe

Zdarzenie	Spadek użyteczności	Czas trwania zdarzenia
Zawał serca	0,096	3 miesiące
Udar mózgu	0,59	3 miesiące
Dławica piersiowa niestabilna ^a	0,131	1 miesiąc
Przemijający atak niedokrwienny	0,131	1 miesiąc

a) przyjęto wartość jak dla przemijający ataku niedokrwiennego

W analizie nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, jako że zdarzenia te mają charakter łagodny.

3.7.4. Użyteczności związane z wiekiem

Oprócz użyteczności dla stanów zdrowia, zaostreń oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, w analizie uwzględniono zmianę jakości życia związanej z wiekiem.

W tym celu wykorzystano dane z publikacji Golicki 2021 [48], która dostarcza polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L.

Przyjęte w analizie spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli. Użyteczności dla pacjentów w wieku 65 lat (wiek początkowy kohorty w modelu) wykorzystano w celu określenia mnożników ilustrujących relację między użytecznościami stanów zdrowia w badaniu a użytecznością w populacji ogólnej, a następnie wyznaczone mnożniki aplikowano do użyteczności dla poszczególnych grup wiekowych. W efekcie proporcja użyteczności pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi we wszystkich stanach zdrowia odzwierciedla proporcję w populacji ogólnej.

Tabela 36.
Polski zestaw norm EQ-5D-5L zależnych od wieku dla populacji ogólnej

Wiek [lata]	Użyteczności	
	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,89	0,908
65-74	0,88	0,845
75 i więcej	0,78	0,749

3.8. Dawkowanie interwencji i komparatorów

W warunkach polskich w ramach ST w populacji docelowej stosowane są różne kombinacje leków. Pacjenci mają dostęp do terapii:

- trójkowych, zawierających LABA + LAMA + wGKS w jednym inhalatorze (beklometazon + formoterol + glikopironium, flutykazon + umeklidynium + wilanterol, formoterol + glikopironium + budezonid),
- dwulekowych, zawierających LABA + LAMA w jednym inhalatorze (indakaterol + glikopironium, olodaterol + tiotropium, umeklidynium + wilanterol) lub LABA + wGKS (beklometazon + formoterol, budezonid + formoterol, flutykazon + salmeterol),
- jednolekowych, zawierających LABA (formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, glikopironium) lub wGKS (budezonid, cyklezonid, flutykazon).

Dawkowanie terapii uwzględnionych w analizie przyjęto zgodnie z odpowiednimi ChPL. Ze względu na fakt, iż dawkowanie preparatów może się różnić w zależności od produktu leczniczego mimo zawartości tej samej substancji czynnej, na potrzeby analizy do każdego produktu przypisano wymaganą dzienną dawkę leku. W przypadku, gdy w ChPL dawka nie była jednoznacznie określona, obliczenia przeprowadzono dla maksymalnej z podanych wartości. Poniżej przedstawiono ogólne założenia dotyczące dawkowania leków przyjęte w obliczeniach.

Niektóre opakowania mają określone takie samo dawkowanie pomimo różnych wielkości opakowań. Produkty zawierające beklometazon + formoterol dostępne są w opakowaniach o wielkości 100 + 6 mcg oraz 200 + 6 mcg, przy czym obydwa produkty podaje się jako 1-2 inhalacji 2 razy na dobę. Podobnie jest w przypadku leków zawierających flutykazon + salmeterol w dawce 50 + 25 mcg, 125 + 25 mcg, oraz 250 + 25 mcg. Formoterol w dawce 12 mcg i 9 mcg stosowany jest jako 1 inhalacja 2 razy na dobę. W związku z tym, że koszty terapii szacowano w oparciu o dobowe dawki leków, koszty wyznaczono oddzielnie dla wymienionych wielkości opakowań; stąd ich wyszczególnienie w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Dawkowanie terapii uwzględnionych w analizie

Terapia	Substancja czynna	Wielkość dawki na 1 podanie	Częstość podań	Liczba dawek na rok ^a
DPL	Dupilumab	300 mg	Co 2 tygodnie	26,09
LABA, LAMA i wGKS w jednym inhalatorze	Beklometazon + formoterol + glikopironium	87+5+11 mcg	2 inh 2 razy na dobę	1461
	Flutykazon + umeklidynium + wilanterol	92+52+22 mcg	1 inh 1 raz na dobę	365,25
	Formoterol + glikopironium + budezonid	5+7,2+160 µg	2 inh 2 razy na dobę	1461
LABA, LAMA w jednym inhalatorze	Indakaterol + glikopironium	85+43 µg	1 inh. 1 raz na dobę	365,25
	Olodaterol + tiotropium	2,5 + 2,5 mcg	2 inh. 1 raz na dobę	730,5
	Bromek umeklidynium + wilanterol	55+22 mcg	1 inh. 1 raz na dobę	365,25
	Beklometazon + formoterol	100 + 6 mcg	2 inh. 2 razy na dobę	1461
		200 + 6 mcg	2 inh. 2 razy na dobę	1461

Terapia	Substancja czynna	Wielkość dawki na 1 podanie	Częstość podań	Liczba dawek na rok ^a
LABA, wGKS w jednym inhalatorze	Budezonid + formeterol	320 +9 mcg	1 inh. 2 razy na dobę	730,5
		50 + 25 mcg	2 inh. 2 razy na dobę	1461
	Flutykazon + salmeterol	125 + 25 mcg	2 inh. 2 razy na dobę	1461
		250 + 25 mcg	2 inh. 2 razy na dobę	1461
		500 + 50 mcg	1 inh. 2 razy na dobę	730,5
LAMA	Tiotropium	10 mcg	1 inh. 1 raz na dobę	365,25
	Glikopironium	44 mcg	1 inh. 1 raz na dobę	365,25
LABA	Formeterol	12 mcg	1 inh. 2 razy na dobę	730,5
		9 mcg	1 inh. 2 razy na dobę	730,5
	Salmeterol	50 mcg	1 inh. 2 razy na dobę	730,5
wGKS	Budezonid – proszek	400 mcg	1 inh. 2 razy na dobę	730,5
	Budezonid – płyn	2 mg	1 inh. 1 raz na dobę	365,25
	Cyklozonid	160 mcg	1 inh. 1 raz na dobę	365,25
	Flutykazon	500 mcg	1 inh. 2 razy na dobę	730,5

a) roczną liczbę dawek obliczono zakładając, że rok ma 365,25 dni

3.9. Rozpowszechnienie terapii

Zarówno pacjenci leczeni DPL, jak i pacjenci, którzy nie otrzymują DPL, stosują ST, na którą składają się terapie trój- lub dwulekowe:

- LABA + LAMA + wGKS,
- LABA + LAMA (w przypadku, gdy wGKS nie jest odpowiedni).

W związku z tym, że nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na określenie odsetka pacjentów stosujących LABA + LAMA z przeciwwskazaniami do stosowania wGKS, wykorzystano dane z badań BOREAS i NOTUS. Przyjęto, że odsetek pacjentów, którzy stosują terapie dwulekowe, tj. którzy nie mogą zastosować wGKS, wynosi 1,8%. Pozostali pacjenci stosują terapie trójlekowe. Szczegółowe dane przedstawiono w analizie wpływu na budżet (BIA, ang. *budget impact analysis*) [49].

Tabela 38.
Rozpowszechnienie terapii trój- i dwulekowych w ramach ST

Terapia	Odsetek pacjentów
LABA + LAMA + wGKS (w jednym, dwóch lub trzech inhalatorach)	98,2%
LABA + LAMA (w jednym lub dwóch inhalatorach)	1,8%

Należy zauważyć, że w ramach ST pacjenci mają dostęp obecnie do leczenia preparatami zawierającymi LABA, LAMA i wGKS w jednym produkcie, dwuskładnikowymi LABA + LAMA oraz LABA + wGKS, lub jednoskładnikowymi LAMA, LABA i wGKS. W związku z tym w celu określenia udziałów poszczególnych terapii wykorzystano dane otrzymane od NFZ dotyczące liczby pacjentów z POChP

stosujących terapie trójkowe refundowane w latach 2015-2023, przedstawione i omówione w BIA. Rozkład pacjentów między poszczególne kombinacje leków w ramach terapii trójkowych przyjęto na podstawie danych z roku 2023. Otrzymane odsetki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Rozkład pacjentów z populacji docelowej względem rodzaju stosowanej terapii trójkowej

Terapia	LABA, LAMA i wGKS w jednym inhalatorze	LABA i LAMA w jednym inhalatorze + wGKS w oddzielnym inhalatorze	LABA i wGKS w jednym inhalatorze + LAMA w oddzielnym inhalatorze	LABA, LAMA i wGKS w trzech oddzielnych inhalatorach
Udział	████	████	████	████

Nie dysponowano analogicznymi danymi dla pacjentów, którzy nie mogą stosować wGKS. Odsetek pacjentów przyjmujących LABA i LAMA w jednym inhalatorze określono przy założeniu analogii względem terapii trójkowych, tj. jako udział pacjentów stosujących LABA, LAMA, wGKS w jednym inhalatorze oraz LABA i LAMA w jednym inhalatorze + wGKS w oddzielnym inhalatorze w stosunku do wszystkich pacjentów na terapii trójkowej. Odsetek ten oszacowano na █████. Pozostali pacjenci (24,9%) będą przyjmować LABA, LAMA w oddzielnych inhalatorach. Biorąc pod uwagę, że przeważająca większość pacjentów (ponad 98%) stosuje produkty trójkowe, założenia ma znikomy wpływ na wyniki.

Tabela 40.
Rozkład pacjentów z populacji docelowej względem rodzaju stosowanej terapii dwulekowej

Terapia	LABA i LAMA w jednym inhalatorze	LABA i LAMA w oddzielnych inhalatorach
Udział	████	████

Udziały poszczególnych substancji należących do danej grupy leków określono na podstawie wielkości sprzedaży tych substancji, wykorzystując dane NFZ dotyczące liczby sprzedanych dziennych dawek od 07.2024 r. do 06.2025 r. [50]. Udziały w poszczególnych grupach sumują się do 100%. Produkty zawierające tiotropium są dostępne dla pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji z odpłatnością 30% oraz dla pacjentów z ciężką postacią POChP z odpłatnością ryczałtową. W związku z tym przyjęto, że w ramach populacji docelowej pacjenci z umiarkowaną postacią POChP otrzymują lek z odpłatnością 30%, zaś z ciężką postacią POChP z odpłatnością ryczałtową. Odsetki pacjentów w poszczególnych stadiach choroby określono na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów przedstawionej w rozdz. 3.1. Odpowiednie wartości uwzględnione w analizie kosztów przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęte założenie wpływa wyłącznie na koszty w analizie wrażliwości (gdyż w analizie podstawowej założono, że pacjenci z populacji docelowej w ramach ST będą stosować leki refundowane zgodnie z odpłatnością obowiązującą u pacjentów powyżej 65. roku życia i w konsekwencji odpłatność ryczałtowa i 30% ich nie dotyczy, por. rozdz. 3.10.1.2).

Tabela 41.

Odsetki pacjentów w ciężkim i umiarkowanym stadium choroby uwzględnione w analizie kosztów

Postać POChP	Odsetek
Ciężka POChP	■
Umiarkowana POChP	■

Ciężka POChP: suma odsetków pacjentów z ciężką i bardzo ciężką POChP; umiarkowana POChP: pozostała część pacjentów

Tabela 42.

Udziały poszczególnych substancji w analizowanych grupach leków

Grupa leków	Substancja czynna	Dawka	Udział w grupie
LABA, LAMA i wGKS w jednym inhalatorze	Beklometazon + formoterol + glikopironium	87 mcg + 5 mcg + 11 mcg	77,0%
	Flutykazon + umeklidynium + wilanterol	92 mcg + 52 mcg + 22 mcg	3,2%
	Formoterol + glikopironium + budesonid	5 mcg + 7,2 mcg + 160 mcg	19,8%
LABA, LAMA w jednym inhalatorze	Indakaterol + glikopironium	85 mcg + 43 mcg	34,2%
	Olodaterol + tiotropium	2,5 mcg + 2,5 mcg	19,5%
	Umeklidynium + wilanterol	55 mcg + 22 mcg	46,3%
LABA, wGKS w jednym inhalatorze	Budesonid + formoterol	320 mcg + 9 mcg	29,3%
	Flutykazon + salmeterol	500 mcg + 50 mcg	28,0%
	Beklometazon + formoterol	100 mcg + 6 mcg	42,7%
LABA	Formoterol	9 mcg	2,6%
	Formoterol	12 mcg	76,6%
	Salmeterol	50 mcg	20,8%
LAMA	Glikopironium	44 mcg	11,5%
	Tiotropium	10 mcg	88,5%
wGKS	Budesonid	800 mcg, 2 mg	25,6%
	Cyklezonid	160 mcg	68,5%
	Flutykazon	500 mcg	5,9%

Udziały w poszczególnych grupach sumują się do 100%

3.10. Koszty

3.10.1. Koszty leków

3.10.1.1. KOSZT DUPILUMABU

Średni roczny koszt ST przypadający na pacjenta oszacowano z uwzględnieniem udziałów poszczególnych kombinacji leków, aktualnych kosztów leków wchodzących w skład tych kombinacji oraz danych sprzedażowych NFZ. W związku z tym, że średni wiek pacjentów w analizie wynosi 65 lat, w analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej w ramach ST będą stosować leki refundowane zgodnie z odpłatnością obowiązującą u pacjentów powyżej 65. roku życia. Biorąc pod uwagę, że ST stosowana jest w ramieniu interwencji i komparatora przez cały horyzont analizy oraz dłuższe przeżycie pacjentów w ramieniu DPL + ST, przyjęto podejście konserwatywne. W analizie wrażliwości założono, że pacjenci stosują leki refundowane zgodnie z odpłatnością obowiązującą u pacjentów poniżej 65. roku życia (scenariusz Costs ST).

- Wybrano leki zawierające substancje należące do grup LABA, LAMA, w GKS, których we wskazanie refundacyjne zawiera POChP. Wybrano preparaty trój-, dwu- oraz jednolekowe z grup limitowych: 198.0, 199.1, 199.2, 199.3, 199.4, 200.1, 200.2, 200.3, 200.4, 201.2, 201.3.
- Wybranych produktom w oparciu o ich ChPL przypisano liczbę dobowych dawek – zestawienie przedstawiono w rozdz. 3.8 (Tabela 37).
- Wyznaczono średnie koszty płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów ponoszone za dzienną dawkę uwzględnionych substancji ważone liczbą sprzedanych jednostek (dziennych dawek) tych leków w okresie lipiec 2024 r. – czerwiec 2025 r (dane zaczerpnięte z IkarPro [50]), przy uwzględnieniu cen z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia [51].
- Na podstawie liczby sprzedanych dziennych dawek wyznaczono udziały preparatów należących do następujących kombinacji: LABA, LAMA i wGKS dostępnych w jednym inhalatorze, LABA i LAMA dostępnych w jednym inhalatorze, LABA i wGKS dostępnych w

jednym inhalatorze oraz LAMA, LABA, wGKS dostępnych w osobnych inhalatorach – udziały przedstawiono w rozdz. 3.9 (Tabela 41).

5. W oparciu o wyznaczone udziały i średnie dzienne koszty oszacowano roczne koszty poszczególnych kombinacji wymienionych w punkcie 4 ponoszonych przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów – Tabela 44.
6. Obliczono średni roczny koszt terapii trójkowej LABA + LAMA + wGKS oraz dwulekowej LABA + LAMA z uwzględnieniem udziałów poszczególnych kombinacji terapii trójkowych oraz dwulekowych (por. rozdz. 3.9, Tabela 39, Tabela 40) – wynik oszacowania przedstawiono w Tabela 45.
7. Mając wyznaczone roczne koszty terapii LABA + LAMA + wGKS i LABA + LAMA oraz częstość ich stosowania (por. rozdz. 3.9, Tabela 38) oszacowano średni roczny koszt ST z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ i pacjentów – wynik oszacowania przedstawiono w Tabela 46.

Średnie roczne koszty terapii zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 44.
Roczne koszty terapii stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej

Terapia	Analiza podstawowa (koszty dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat)		Scenariusz Costs_ST (koszty dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat)	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
LABA, LAMA i wGKS w jednym inhalatorze	2 612,98 zł	2 612,98 zł	1 749,94 zł	2 612,98 zł
LABA, LAMA w jednym inhalatorze	2 305,14 zł	2 305,14 zł	1 369,03 zł	2 305,14 zł
LABA, wGKS w jednym inhalatorze	1 176,31 zł	1 176,31 zł	1 011,93 zł	1 194,70 zł
LAMA	1 224,15 zł	1 224,15 zł	1 008,43 zł	1 233,68 zł
LABA	703,52 zł	703,52 zł	654,65 zł	707,52 zł
wGKS	373,12 zł	373,12 zł	247,22 zł	373,12 zł

Tabela 45.
Roczne koszty terapii trój- i dwulekowych

Terapia	Udział	Analiza podstawowa		Scenariusz Costs_ST	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
LABA, LAMA i wGKS w jednym inhalatorze	■	2 612,98 zł	2 612,98 zł	1 749,94 zł	2 612,98 zł
LABA, LAMA w jednym inhalatorze + wGKS	■	2 678,26 zł	2 678,26 zł	1 616,25 zł	2 678,26 zł
LABA, wGKS w jednym inhalatorze + LAMA	■	2 400,46 zł	2 400,46 zł	2 020,37 zł	2 428,38 zł
LABA, LAMA, wGKS w osobnych inhalatorach	■	2 300,78 zł	2 300,78 zł	1 910,30 zł	2 314,32 zł
Średni koszt terapii trójkowych		2 562,06 zł	2 562,06 zł	1 791,11 zł	2 567,98 zł
LABA, LAMA w jednym inhalatorze	■	2 305,14 zł	2 305,14 zł	1 369,03 zł	2 305,14 zł
LABA, LAMA w osobnych inhalatorach	■	1 927,66 zł	1 927,66 zł	1 663,08 zł	1 941,20 zł
Średni koszt terapii dwulekowych		2 211,29 zł	2 211,29 zł	1 442,14 zł	2 214,66 zł

Tabela 46.
Średni roczny koszt ST

Terapia	Udział	Analiza podstawowa		Scenariusz Costs_ST	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
LABA + LAMA + wGKS	98%	2 562,06 zł	2 562,06 zł	1 791,11 zł	2 567,98 zł
LABA + LAMA	2%	2 211,29 zł	2 211,29 zł	1 442,14 zł	2 214,66 zł
Średni koszt ST		2 555,69 zł	2 555,69 zł	1 784,78 zł	2 561,57 zł

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w których uwzględniono wyłącznie najtańszą (scenariusz Costs_ST_min) i najdroższą (scenariusz Costs_ST_max) kombinację leków spośród uwzględnionych w ramach ST.

Tabela 47.
Średni roczny koszt ST – analiza wrażliwości

Wariant analizy	Terapia	NFZ	NFZ + pacjent
Scenariusz Costs_ST_min	Najtańsza kombinacja: LABA, LAMA w osobnych inhalatorach	1 927,66 zł	1 927,66 zł
Scenariusz Costs_ST_max	Najdroższa kombinacja: LABA, LAMA w jednym inhalatorze + wGKS	2 678,26 zł	2 678,26 zł

3.10.2. Koszty podania

3.10.2.1. DUPILUMAB

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Dupixent podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub w brzuch. Pacjent może wstrzykiwać sobie produkt samodzielnie lub z pomocą opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe, jednakże część pacjentów może mieć podawany lek w ramach podania ambulatoryjnego. W celu precyzyjnego określenia sposobu podania DPL (samodzielne lub ambulatoryjne) przeanalizowano dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) z 2023 r. [52] dotyczące rozkładu liczby zrealizowanych świadczeń związanych z podaniem lub wydaniem DPL w ramach PL B.44 Leczenie chorych z ciężką postacią astmy. Liczby te odniesiono do oszacowanych w oparciu o dane ze statystyk NFZ liczb pacjentów leczonych DPL w kolejnych miesiącach i wynikających z nich (po uwzględnieniu dawkowania DPL) łącznych liczb podań leku (niezależnie od trybu podania).

W celu określenia odsetka pacjentów, u których podanie analizowanych leków rozliczane jest w ramach podania ambulatoryjnego, w pierwszej kolejności obliczono sumaryczną liczbę rozliczonych świadczeń podania tych leków w 2023 r. korzystając z danych z MPZ.

Tabela 48.

Rozkład liczby zrealizowanych świadczeń związanych z podaniem lub wydaniem DPL w PL B.44, krotność świadczeń w 2023 roku – MPZ

Krotność świadczeń w roku ^a	Liczba pacjentów
1	11
2	15
3	20
4	24
7	162
12	55
17	21
24,5	11

a) średnioroczna liczba podań, w przypadku szerszych przedziałów przyjęto średnią wartość z zakresu raportowanego w MPZ

Na podstawie powyższych danych oszacowano sumaryczną liczbę zrealizowanych świadczeń związanych z podaniem DPL w PL B.44 w 2023 r.

Tabela 49.

Sumaryczna liczba podań na rok w 2023 roku – MPZ

Parametr	Dupilumab
Sumaryczna liczba zrealizowanych świadczeń związanych z podaniem na rok	2 617,5

Następnie wykorzystując dane ze Statystyk NFZ obliczono liczbę pacjentów leczonych DPL w kolejnych miesiącach w 2023 r. Należy mieć przy tym na uwadze, że nie uwzględniono wprost liczb pacjentów raportowanych w statystykach dla kolejnych miesięcy, gdyż liczby te odnoszą się do pacjentów, u których w danym miesiącu rozliczono jakiekolwiek świadczenie w programie, nie zaś do wszystkich pacjentów w programie (w szczególności liczby te nie obejmują pacjentów, którzy podają sobie lek samodzielnie i w danym miesiącu nie wymagali rozliczenia żadnego świadczenia). W świetle powyższej obserwacji, w celu określenia liczb pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach konieczna była analiza przepływu pacjentów programie.

Tabela 50.

Analiza liczby pacjentów leczonych DPL w PL B.44 w kolejnych miesiącach

Rok	Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów w PL (w przód) ^a	Liczba nowych pacjentów ^b	Skumulowana liczba pacjentów w PL (w tył) ^c	Liczba pacjentów przerywających leczenie w PL ^d	Liczba pacjentów ogółem (miesięcznie) ^e
2022	VII	5	5	619	0	5
	VIII	8	3	619	0	8
	IX	11	3	619	0	11
	X	14	3	619	0	14
	XI	17	3	619	0	17
	XII	25	8	619	0	25
2023	I	39	14	619	0	39
	II	49	10	618	1	48
	III	73	24	616	2	70
	IV	103	30	616	0	100

Rok	Miesiąc	Skumulowana liczba pacjentów w PL (w przód) ^a	Liczba nowych pacjentów ^b	Skumulowana liczba pacjentów w PL (w tył) ^c	Liczba pacjentów przerywających leczenie w PL ^d	Liczba pacjentów ogółem (miesięcznie) ^e
	V	124	21	613	3	118
	VI	156	32	612	1	149
	VII	189	33	612	0	182
	VIII	215	26	610	2	205
	IX	247	32	609	1	236
	X	276	29	607	2	263
	XI	298	22	603	4	283
	XII	318	20	600	3	301

a) liczba pacjentów leczonych DPL od stycznia 2017 r. do danego miesiąca

b) różnica skumulowanej liczby pacjentów (z wiersza powyżej) pomiędzy miesiącem następnym a poprzedzającym

c) liczba pacjentów leczonych DPL od danego miesiąca do grudnia 2024 r.

d) różnica skumulowanej liczby pacjentów (z wiersza powyżej) pomiędzy pierwszym miesiącem a kolejnym

e) liczby pacjentów w kolejnych miesiącach określono z uwzględnieniem liczby pacjentów z miesiąca poprzedzającego oraz liczby nowych i przerywających pacjentów

Wykorzystując oszacowane liczby pacjentów leczonych DPL w kolejnych miesiącach (Tabela 50), częstość dawkowania oraz sumaryczną liczbę podań leków na rok z MPZ (Tabela 49) obliczono odsetek podań rozliczonych przez NFZ. Otrzymane wartości przedstawiono poniżej.

Tabela 51.
Odsetek podań rozliczanych przez NFZ

Parametr	Wartość
Sumaryczna liczba podań	4 335,2 ^a
Sumaryczna liczba zrealizowanych świadczeń związanych z podaniem leku	2 617,5
Odsetek podań rozliczanych przez NFZ	60%

a) z uwzględnieniem liczb pacjentów leczonych w kolejnych miesiącach (Tabela 50) oraz średniej liczby podań leku na miesiąc (uwzględniając dawkowanie co 2 tygodnie, średnia liczba podań na miesiąc wynosi 30,4/14)

W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej założono, iż u 60% pacjentów DPL podawany będzie przez personel medyczny, a podanie rozliczane będzie w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Pozostałe 40% pacjentów stosować będzie lek samodzielnie, przy czym przyjęto, że u takich pacjentów rozliczana będzie pojedyncza wizyta związana z edukacją w zakresie podania. Ostatecznie w uzgodnionym programie lekowym sformułowano zapis, że minimalna liczba wizyt edukacyjnych wynosi 4, zatem w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant DPL_Adm_edu, w którym uwzględniono ten zapis.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości przetestowano skrajne wartości odsetka podań ambulatoryjnych tzn. w scenariuszu DPL_Adm_1 założono, iż u 100% pacjentów lek podawany będzie w warunkach ambulatoryjnych, natomiast w scenariuszu DPL_Adm_2 założono, iż 100% pacjentów podawać sobie będzie lek samodzielnie.

Tabela 52.
Tryb podania DPL – analiza podstawowa oraz analizy wrażliwości

Tryb podania leku	Wartość			
	Analiza podstawowa	DPL_Adm_edu	DPL_Adm_1	DPL_Adm_2
Podanie leku w trybie ambulatoryjnym	60%	60%	100%	0%
Podanie samodzielne przez pacjenta	40%	40%	0%	100%
Liczba wizyt edukacyjnych dla pacjentów, którzy podają sobie lek samodzielnie	1	4	1	1

Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia NFZ Nr 9/2025/DGL [53]. Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego *program lekowy – leczenie chorych z ciężką postacią astmy* (kod produktu: 03.0000.344.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Koszt podania DPL w trybie ambulatoryjnym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,82 zł ^a	196,40 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 13 998 589,98, sumaryczna wartość kontraktów: 25 419 298,97 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

3.10.2.2. TERAPIA STANDARDOWA

Preparaty stosowane w ramach ST przeznaczone są do stosowania wziewnego. W związku z tym przyjęto, że ich podanie nie wiąże się z poniesieniem dodatkowych kosztów. Kolejne opakowania przepisywane są pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych odbywanych przez pacjentów z POChP u pulmonologa (rozdz. 3.10.4.2).

3.10.3. Koszty monitorowania w programie lekowym

W związku z brakiem świadczenia dedykowanego monitorowaniu leczenia dla pacjentów z POChP, zakres badań zweryfikowano z badaniami kontrolnymi przeprowadzanymi w ramach programu lekowego leczenia chorych z ciężką postacią astmy. Zgodnie z zapisami PL u pacjentów z astmą wykonuje się spirometrię lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF, morfologię

krwi i badania biochemiczne, próbę ciążową u kobiet w wieku rozrodczym oraz przeprowadza się kwestionariusz kontroli astmy oraz test kontroli jakości życia chorego na astmę. Zakres badań (i ich częstotliwość) wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w PL dla astmy oraz POChP uznano za zbliżony, dlatego w niniejszej analizie założono, iż koszt monitorowania leczenia odpowiadał będzie świadczeniu *diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią astmy*.

Koszt świadczenia pozyskano z Zarządzenia NFZ Nr 9/2025/DGL [53]. Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego *program lekowy – leczenie chorych z ciężką postacią astmy* (kod produktu: 03.0000.344.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Koszt monitorowania w programie lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość świadczenia
5.08.08.0000051	Diagnostyka w programie leczenia chorych z ciężką postacią astmy	984,80	1,82 zł ^a	1 788,25 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 13 998 589,98, sumaryczna wartość kontraktów: 25 419 298,97 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

3.10.4. Koszty stanów zdrowia

W analizie uwzględniono następujące stany zdrowia:

- łagodna POChP,
- umiarkowana POChP,
- ciężka POChP,
- bardzo ciężka POChP.

W analizie przyjęto, że na koszt danego stanu zdrowia składać się będzie koszt hospitalizacji oraz koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS). Zużycie zasobów określono w oparciu o publikację Nowak 2017 [55], którego celem było poznanie charakterystyki populacji pacjentów z POChP w Polsce. Dane w badaniu Nowak 2017 uzyskano na podstawie kwestionariuszy wypełnionych przez 298 lekarzy. Na tej podstawie otrzymano dane dotyczące łącznie 2756 pacjentów.

3.10.4.1. HOSPITALIZACJA

Średni koszt hospitalizacji przypadający na jednego pacjenta w zależności od stadium POChP oszacowano na podstawie danych raportowanych w publikacji Nowak 2017 [55] oraz statystyk JGP [56].

W publikacji Nowak 2017 podano informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy odbyli leczenie szpitalne oraz średnią liczbę hospitalizacji. Wszystkie dane zostały wyszczególnione w podziale na lekką, umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postać choroby. Wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.

Odsetek hospitalizowanych pacjentów i liczba odbytych hospitalizacji – dane z publikacji Nowak 2017

Postać POChP	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów hospitalizowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Średnia liczba odbytych hospitalizacji
Łagodna	347	5,5%	1,0
Umiarkowana	1570	22,9%	1,3
Ciężka	714	50,8%	1,7
Bardzo ciężka	82	59,7%	2,0

Na podstawie wyżej zestawionych danych obliczono średnią liczbę hospitalizacji przypadającą w roku na jednego pacjenta.

Tabela 56.

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

Postać POChP	Średnia liczba hospitalizacji na pacjenta
Łagodna	0,055
Umiarkowana	0,298
Ciężka	0,864
Bardzo ciężka	1,194

Średni koszt hospitalizacji uzyskano ze statystyk JGP dla świadczenia D46 – POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez NFZ za rok 2023 średnia wartość jednostek hospitalizacji była równa 2803,36 punkty.

Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego *choroby wewnętrzne - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4000.030.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]).

Tabela 57.

Koszt hospitalizacji pacjentów z POChP

Świadczenie JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Wartość świadczenia
D46 – POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	2803,36 pkt	1,83 zł ^a	5 140,00 zł

a) liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 19 015 419, sumaryczna wartość kontraktów: 34 865 041,80 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

W oparciu o powyższe dane oszacowano średnie roczne koszty hospitalizacji pacjenta z POChP w zależności od stadium zaawansowania. Otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Koszt hospitalizacji przypadający na jednego pacjenta

Postać POChP	Roczny koszt hospitalizacji na jednego pacjenta
Łagodna	282,70 zł
Umiarkowana	1 530,18 zł
Ciężka	4 438,90 zł
Bardzo ciężka	6 137,16 zł

3.10.4.2. AMBULATORYJNA OPIEKA SPECJALISTYCZNA

Dane potrzebne do oszacowania kosztów związanych z AOS zaczerpnięto z publikacji Nowak 2017. W badaniu autorzy raportowali dane dotyczące częstości wizyt kontrolnych odbywanych przez pacjentów z POChP u pulmonologa. Wartości wykorzystane w niniejszej analizie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.
Liczba wizyt u pulmonologa z uwzględnieniem ich częstości – dane z publikacji Nowak 2017

Postać POChP	Liczba pacjentów	Liczba odbytych wizyt			
		Co pół roku	Raz w roku	Raz na dwa lata	Rzadziej
Łagodna	347	111	62	48	126
Umiarkowana	1551	785	314	117	335
Ciężka	700	440	113	58	89
Bardzo ciężka	83	69	6	3	5

Na podstawie danych zaprezentowanych w tabeli powyżej przeliczono liczbę wszystkich wizyt na okres jednego roku, a następnie obliczono średnią liczbę wizyt w ciągu roku przypadającą na jednego pacjenta. W obliczeniach, w przypadku odbywania wizyt rzadziej niż na dwa lata przyjęto, czynnik skalujący równy 0,25. Otrzymane wartości zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Liczba wizyt u pulmonologa z uwzględnieniem ich częstości – wartości przeskalowane na okres 1 roku

Postać POChP	Liczba pacjentów	Liczba odbytych wizyt w ciągu roku				Liczba wizyt przypadających na pacjenta na rok
		Co pół roku	Raz w roku	Raz na dwa lata	Rzadziej	
Łagodna	347	222	62	24	34,5	0,98
Umiarkowana	1551	1570	314	58,5	83,75	1,31
Ciężka	700	880	113	29	22,25	1,49
Bardzo ciężka	83	138	6	1,5	1,25	1,77

Założono, że podczas rutynowej wizyty kontrolnej pacjent ma wykonywaną spirometrię. Koszt jednej wizyty w ramach AOS z uwzględnieniem wykonywanych badań wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 23/2025/DSOZ w Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [57]. Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego świadczenia w zakresie gruźlicy i

chorób płuc (kod produktu: 02.1270.001.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Wartości zaimplementowane do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Koszt wizyty ambulatoryjnej

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość świadczenia
5.30.00.0000012	W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,79 zł*	134,37 zł

* liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 58 079 223,76, sumaryczna wartość kontraktów: 104 056 931,28 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

Finalne roczne koszty wizyt ambulatoryjnych obliczone na podstawie wyżej zebranych danych z uwzględnieniem podziału na stopień zaawansowania choroby przedstawiono poniżej.

Tabela 62.
Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przypadający na jednego pacjenta

Postać POChP	Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych na pacjenta
Łagodna	131,47 zł
Umiarkowana	175,55 zł
Ciężka	200,46 zł
Bardzo ciężka	237,58 zł

3.10.4.3. PODSUMOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyłącznie koszt wizyt ambulatoryjnych. Hospitalizacje, które uwzględniono w publikacji Nowak 2017, mogą obejmować również hospitalizacje z powodu ciężkich zaostrzeń POChP, w związku z czym, biorąc pod uwagę, że koszty zaostrzeń uwzględnione są w analizie oddzielnie (por. rozdz. 3.10.5), istnieje prawdopodobieństwo, iż w przypadku uwzględnienia kosztów hospitalizacji w ramach kosztów stanów zdrowia, koszt leczenia ciężkiego zaostrzenia uwzględniany byłby podwójnie. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym koszty stanów zdrowia oszacowano jako sumę rocznego kosztu hospitalizacji oraz rocznego kosztu wizyt w AOS. Wartości uwzględnione w analizie zestawiono poniżej.

Tabela 63.
Roczny koszt stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie

Postać POChP	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – Costs_HS
Łagodna	131,47 zł	414,17 zł
Umiarkowana	175,55 zł	1 705,72 zł
Ciężka	200,46 zł	4 639,36 zł
Bardzo ciężka	237,58 zł	6 374,74 zł

3.10.5. Koszty leczenia zaostrzeń

Koszty leczenia zaostrzeń POChP oszacowano na podstawie odnalezionych publikacji kosztowych dla polskich pacjentów z POChP. Do analizy włączono 4 publikacje (Jahnz-Różyk 2008 [58], Jahnz-Różyk 2009 [59], Jahnz-Różyk 2011 [60], Bandurska 2017 [61]), odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu niesystematycznego zasobów Internetu dla analizowanego problemu zdrowotnego z zawężeniem do populacji polskiej. Analogiczne źródła danych uwzględniono w analizie ekonomicznej dla leku Trelegy Ellipta ocenianej przez AOTMiT [14].

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

W publikacji Jahn-Różyk 2009 opisano badanie, do którego włączono 196 pacjentów, wśród których 88 było leczonych w warunkach szpitalnych, natomiast 108 w warunkach ambulatoryjnych. Badanie było prowadzone w 5 szpitalach o różnym stopniu referencyjności i w 8 poradniach pulmonologicznych na terenie całego kraju od lipca do listopada 2007 roku.

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

W publikacji Bandurska 2017 do badania włączono 154 pacjentów z zaawansowaną POChP. Łączny czas badania, wynoszący 1 rok, został podzielony na dwa okresy: przed wprowadzeniem opieki zintegrowanej i po jej wprowadzeniu. Dane dotyczące kosztów leczenia obejmowały okres od września 2012 roku do końca czerwca 2014 roku i zostały podzielone na 3 kategorie: koszty ogólne (wszystkie procedury medyczne wykonane na rzecz pacjenta), koszty związane z POChP (procedury medyczne wykonywane z powodu POChP i innych chorób układu oddechowego) oraz koszty związane z wystąpieniem zaostrzeń.

W analizie przyjęto, że koszt leczenia umiarkowanego zaostrzenia jest równoważny leczeniu zaostrzeń w ramach AOS, natomiast koszt hospitalizacji został uwzględniony jako koszt leczenia zaostrzeń klasyfikowanych jako ciężkie.

Spośród odnalezionych źródeł danych, w publikacjach Jahnz-Różyk 2008, 2009 i 2011 prezentowano koszty w podziale na zaostrzenia leczone ambulatoryjnie i szpitalnie. W konsekwencji, w analizie podstawowej uwzględniono najnowszą spośród tych publikacji, tj. Jahnz-Różyk 2011. Wyniki raportowane w tym badaniu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 64.
Koszt leczenia zaostrzeń POChP na podstawie Jahnz-Różyk 2011

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Koszt jednego zaostrzenia leczonego ambulatoryjnie	252,03 zł
Koszt jednego zaostrzenia leczonego w szpitalu	4 871,55 zł

Koszt umiarkowanych zaostrzeń obliczony na podstawie danych z publikacji Jahnz-Różyk 2011 przeskalowano wskaźnikiem CPI na lata 2011-2024 [62]. W przypadku kosztów ciężkich zaostrzeń zaktualizowano koszt leczenia szpitalnego przyjmując aktualną wycenę stosownego świadczenia dla pacjentów z POChP (grupa JGP D46), której wycenę przedstawiono w rozdz. 3.10.4.1 (por. Tabela 57). Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Koszt leczenia zaostrzeń - analiza podstawowa

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Zaostrzenia leczone w ambulatorium	412,13 zł
Zaostrzenia leczone w szpitalu	5 140,00 zł

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki publikacji Jahnz-Różyk 2009. Koszty związane z leczeniem zaostrzeń POChP zestawione w publikacji Jahn-Różyk 2009 przedstawiono w poniższej tabeli. Przedstawione koszty zbierane były w 2007 roku, w związku z czym przeskalowano je za pomocą wskaźnika inflacji CPI na lata 2008-2024.

Tabela 66.
Koszty leczenia zaostrzeń POChP na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2009

Parametr	Szpital	Ambulatorium
Koszty całkowite na podstawie Jahnz-Różyk 2009	5 548,10 zł	524,10 zł
Koszty całkowite przeliczone za pomocą stopy inflacji CPI	10 038,71 zł	948,30 zł

W ramach kolejnego scenariusza analizy wrażliwości rozważono dane raportowane w publikacji Bandurska 2017. Spośród 154 pacjentów włączonych do badania dla 65 odnotowano koszty związane z wystąpieniem ciężkich zaostrzeń POChP. Dane zamieszczone w publikacji przedstawiono poniżej.

Tabela 67.
Koszt leczenia zaostrzeń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Ciężkie zaostrzenia POChP	1 571,58 zł

Koszt przedstawiony powyżej został przeskalowany zgodnie z aktualnym wskaźnikiem CPI na okres 2016-2024.

Tabela 68.

Koszt leczenia zaostrzeń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017 przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI – analiza wrażliwości

Kategoria kosztowa	Średni koszt
Ciężkie zaostrzenia POChP	2 376,22 zł

Powyższe dane zostały uwzględnione jako koszty związane z wystąpieniem ciężkich zaostrzeń.

Podsumowując powyższe rozważania, w ramach analizy podstawowej uwzględniono koszty uzyskane na podstawie danych zawartych w publikacji Jahnz-Różyk 2011 i statystyk NFZ, natomiast do analizy wrażliwości włączono publikacje Jahnz-Różyk 2009 oraz Bandurska 2017. Wartości wykorzystane w analizie zaprezentowano poniżej.

Tabela 69.

Koszty leczenia zaostrzeń - podsumowanie założeń kosztowych

Wariant	Koszt		Źródło
	Ciężkie zaostrzenia	Umiarkowane zaostrzenia	
Analiza podstawowa	5 140,00 zł	412,13 zł	Jahnz-Różyk 2011, statystyki NFZ
Exerb_1	10 038,71 zł	948,30 zł	Jahnz-Różyk 2009
Exerb_2	2 376,22 zł	412,13 zł	Bandurska 2007, Jahnz-Różyk 2011

3.10.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i zdarzeń sercowo-naczyniowych

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- ból głowy,
- ból pleców,
- zakażenie dróg moczowych,
- zapalenie błony śluzowej żołądka,
- nadciśnienie tętnicze,

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia sercowo-naczyniowe:

- udar mózgu,
- dławica piersiowa niestabilna,
- zawał serca,
- przemijający atak niedokrwienny.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.6, natomiast dane dotyczące częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – w rozdz. 3.5.

BÓL GŁOWY, BÓL PLECÓW

Koszt leczenia bólu głowy oraz pleców przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 23/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [57]. Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego *świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc* (kod produktu: 02.1270.001.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Koszty leczenia bólu głowy oraz bólu pleców

Zdarzenie	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt
Ból głowy	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,79 zł*	78,83 zł
Ból pleców				

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 58 079 223,76 , sumaryczna wartość kontraktów: 04 056 931,28 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

ZAKAŻENIE DROG MOCZOWYCH

Koszt leczenia zakażenia dróg moczowych oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla grupy JGP L07, w ramach których rozliczane jest leczenie analizowanego zdarzenia niepożądanego [56]. Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego *choroby wewnętrzne – hospitalizacja* (kod produktu: 03.4000.030.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.
Koszt leczenia zakażenia dróg moczowych

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
L07 Zakażenie nerek lub dróg moczowych	13 335	1 829,75 zł	1,83 zł*	3 354,87 zł

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 19 015 419, sumaryczna wartość kontraktów: 34 865 041,80 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ ŻOŁĄDKA

Koszt leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla dwóch grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie analizowanego zdarzenia niepożądanego [56]. Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego *choroby wewnętrzne – hospitalizacja* (kod produktu: 03.4000.030.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72.
Koszt leczenia zakażenia dróg moczowych

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
F16E Choroby żołądka i dwunastnicy >65 r.ż.	17 818	2 853,59 zł	1,83 zł	5 232,10 zł
F16F Choroby żołądka i dwunastnicy <66 r.ż.	20 745	2 232,11 zł		4 092,61 zł
Średnia ważona:				4 619,11 zł

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 19 015 419, sumaryczna wartość kontraktów: 34 865 041,80 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla dwóch grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie analizowanego zdarzenia niepożądanego [56]. Wycenę punktu dla produktu rozliczeniowego *choroby wewnętrzne – hospitalizacja* (kod produktu: 03.4000.030.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
E86 – Nadciśnienie tętnicze odporne i wtórne	773	6 074,25 zł	1,83 zł	11 137,22 zł
E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 019	3 851,35 zł		7 061,51 zł
E88 – Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	34 496	2 794,37 zł		5 123,52 zł
Średnia ważona:				5 306,04 zł

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 19 015 419, sumaryczna wartość kontraktów: 34 865 041,80 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

UDAR MÓZGU

Koszt leczenia udaru mózgu oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla trzech grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie analizowanego zdarzenia [56]. Wycenę punktu dla produktów rozliczeniowych *neurologia - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4220.030.02) oraz *neurologia – hospitalizacja – A48* (kod produktu: 03.4220.130.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74.
Koszt leczenia udaru mózgu

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
A48 – Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	65 493	10 526,05 zł	1,90 zł	19 958,14 zł
A49 – Udar mózgu – leczenie > 3 dni	9 517	5 740,32 zł	1,82 zł	10 473,36 zł
A50 – Udar mózgu - leczenie	10 348	5 155,15 zł		9 405,71 zł
Średnia ważona:				17 621,35 zł

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych – neurologia – hospitalizacja - A48: 685 975 801,76, sumaryczna wartość kontraktów: 1 300 658 788,90 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych – neurologia – hospitalizacja: 8 549 128,42, sumaryczna wartość kontraktów: 15 598 108,51 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

DŁAWICA PIERSIOWA NIESTABILNA

Koszt leczenia dławicy piersiowej niestabilnej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie analizowanego zdarzenia [56]. Wycenę punktu dla produktów rozliczeniowych *kardiologia - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4100.030.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.
Koszt leczenia dławicy piersiowej niestabilnej

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
E04 – Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	58	57 711,37 zł	1,82 zł	104 983,75 zł
E05G - Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką >69 r.ż. lub z pw.	268	49 201,80 zł		89 503,84 zł
E06G – Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką bez pw.	1 053	36 603,79 zł		66 586,59 zł
E23G – Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu	4 690	6 513,64 zł		11 849,07 zł
E24G – Angioplastyka wieńcowa z implantacją nie mniej niż 2 stentów lub wielonaczyniowa	2 844	9 804,46 zł		17 835,46 zł
E26 – Angioplastyka wieńcowa balonowa	255	5 904,04 zł		10 740,14 zł
E16 – OZW >69 r.ż. lub z pw.	1 869	3 663,45 zł		6 664,25 zł
E17G – OZW – Leczeni zachowawcze	1 521	2 721,71 zł		4 951,11 zł
Średnia ważona:				18 252,34 zł

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 214 883 464,77, sumaryczna wartość kontraktów: 390 898 216,89 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

ZAWAŁ SERCA

Koszt leczenia zawału serca oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie analizowanego zdarzenia [56]. Wycenę punktu dla produktów rozliczeniowych *kardiologia - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4100.030.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Koszt leczenia zawału serca

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
E04 – Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	158	57 711,37 zł	1,82 zł	104 983,75 zł
E05G - Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką >69 r.ż. lub z pw.	282	49 201,80 zł		89 503,84 zł
E06G – Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką bez pw.	1 294	36 603,79 zł		66 586,59 zł

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
E10 - OZW - Diagnostyka inwazyjna	9 459	5 417,26 zł		9 854,63 zł
E11 - OZW - Leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	13 175	19 114,91 zł		34 772,26 zł
E12G – OZW – Leczenie inwazyjne	39 457	12 885,28 zł		23 439,84 zł
E15 – OZW – Leczenie inwazyjne > 7 dni z pw.	3 346	18 947,74 zł		34 468,16 zł
E16 – OZW >69 r.ż. lub z pw.	4 984	3 663,45 zł		6 664,25 zł
E17G – OZW – Leczeni zachowawcze	1 785	2 721,71 zł		4 951,11 zł
Średnia ważona:				23 824,43 zł

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 214 883 464,77, sumaryczna wartość kontraktów: 390 898 216,89 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

PRZEMIJAJĄCY ATAK NIEDOKRWIENNY

Koszt leczenia przemijającego ataku niedokrwiennego oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2023 określonych dla grupy JGP A46 [56]. Wycenę punktu dla produktów rozliczeniowych *neurologia - hospitalizacja* (kod produktu: 03.4220.030.02) oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [54]). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Koszt leczenia przemijającego ataku niedokrwiennego

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji	Koszt punktu	Wartość świadczenia
A46 – Przemijające niedokrwienie mózgu	6 999	2 229,78 zł	1,82 zł	4 068,29 zł

Liczba zakontraktowanych jednostek rozliczeniowych: 8 549 128,42, sumaryczna wartość kontraktów: 15 598 108,51 zł (dane z dnia: 26.09.2025 r.)

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DPL + ST zamiast ST wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania DPL + ST zamiast ST wynosi [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł).

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

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

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

4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 83.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w modelu	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (dożywni)	17 lat	Arkusz Settings, Komórka I30, I31	Rozdz. 2.6
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Arkusz Settings, Komórka I26, I28	Rozdz. 2.10
Resp	Odsetek pacjentów z odpowiedzią (Tabela 12)	100% (Tabela 12)	Arkusz General inputs Komórka K225	Rozdz. 3.2.2
FEV_sust_1	Czas utrzymywania się efektu terapeutycznego w zakresie stopnia zaawansowania choroby (DPL + ST: 2 lata, ST: 0 lat, Tabela 13)	DPL + ST: 1 rok, ST: 0 lat (Tabela 13)	Arkusz General inputs Komórka L55, L56	Rozdz. 3.2.3.1
FEV_sust_2		DPL + ST: 3 lata, ST: 0 lat (Tabela 13)		
FEV_sust_3		DPL + ST: 2 lata, ST: 1 rok (Tabela 13)		
Mort_1	Śmiertelność związana ze stanem zaawansowania POChP (dane z Whittaker 2024, Tabela 23)	Dane z Leivseth 2013 (Tabela 23)	Arkusz Mortality Komórka E19	Rozdz. 3.4.2.1
Mort_2		Dane z Shavelle 2009 (Tabela 23)		
Mort_3	Śmiertelność związana z występowaniem zaostrzeń (uwzględniony wzrost ryzyka zgonu związany z występowaniem zaostrzeń, Tabela 24)	Nieuwzględniony wzrost ryzyka zgonu związany z występowaniem zaostrzeń (Tabela 25)	Arkusz Mortality Komórka E48	Rozdz. 3.4.2.2
U1	Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie badań BOREAS i NOTUS, Tabela 30)	Na podstawie danych z badań według publikacji Einardson 2015 (Tabela 32)	Arkusz Utilities Komórka G17 = No Komórka F21	Rozdz. 3.7.1
U2		Na podstawie danych z analiz ekonomicznych według publikacji Einardson 2015 (Tabela 32)		
U3		Na podstawie publikacji Wacker 2016a i Wacker 2016b (Tabela 32)		
U4		Na podstawie publikacji Asukai 2012 (Tabela 32)		
U5	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badań BOREAS i NOTUS – wartości zależne od stosowanej terapii (Tabela 30)	Użyteczności stanów zdrowia na podstawie badań BOREAS i NOTUS – wartości niezależne od stosowanej terapii (Tabela 32)	Arkusz Utilities Komórka G17 = No Komórka F21	Rozdz. 3.7.1
U_Exacerb_1	Spadki użyteczności związane z zaostrzeniami (na podstawie badań BOREAS i NOTUS, Tabela 33)	Na podstawie publikacji Jackson 2024 (Tabela 34)	Arkusz Utilities Komórka F141	Rozdz. 3.7.2
U_Exacerb_2		Na podstawie publikacji Guo 2020 (Tabela 34)		
Costs_ST	Koszty ST (koszty ST dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, Tabela 46)	Koszty ST dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat (Tabela 46)	Arkusz Drug Acq and Admin Komórka G126	Rozdz. 3.10.1.2
Costs_ST_mi n	Koszty ST (średni koszt kombinacji leków)	Koszt najtańszej kombinacji leków spośród wchodzących w skład ST (Tabela 47)	Arkusz Drug Acq and Admin Komórka G126	Rozdz. 3.10.1.2

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w modelu	Uzasadnienie zakresu zmienności
Costs_ST_max	wchodzących w skład, Tabela 46)	Koszt najdroższej kombinacji leków spośród wchodzących w skład ST (Tabela 47)		
Costs_HS	Koszty stanów zdrowia (koszt wizyt ambulatoryjnych, Tabela 63)	Suma kosztu hospitalizacji oraz koszt wizyt ambulatoryjnych (Tabela 63)	Arkusz Disease Mgmt Costs komórka G20	Rozdz. 3.10.4
Exerb_1	Koszt leczenia zaostrzeń (na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2011 i statystyk NFZ, Tabela 69)	Na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2009 (Tabela 69)	Arkusz Disease Mgmt Costs komórka G28	Rozdz. 3.10.5
Exerb_2		Na podstawie publikacji Bandurska 2007, Jahnz-Różyk 2011 (Tabela 69)		
DPL_Adm_edu	Liczba wizyt edukacyjnych dla pacjentów podających sobie DPL samodzielnie (1, Tabela 52)	4 (Tabela 52)	Arkusz Drug Acqu and Admin Komórka G48	Rozdz. 3.10.2.1
DPL_Adm_1	Odsetek podań ambulatoryjnych dla DPL (60%, Tabela 52)	100% (Tabela 52)	Arkusz Drug Acqu and Admin Komórka H150	Rozdz. 3.10.2.1
DPL_Adm_2		0% (Tabela 52)		
P	Perspektywa (NFZ)	NFZ + pacjent	Arkusz Settings komórka I22	Rozdz. 2.5

5.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

HTA Consulting 2026 (www.hta.pl) Strona **75**

5.3.Podsumowanie

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn. W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami opracowanego modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.2.1. W wyniku wyszukania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną – SMC 2025 [63]. Zaprezentowane w niej wyniki nie pozwalają jednak na przeprowadzenie walidacji konwergencji (brak szczegółowych wyników QALY).

Z uwagi na brak dostępnych danych, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji, odstąpiono od jej wykonania.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W toku prac nad raportem nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

7. Podsumowanie i wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania DPL + ST zamiast ST [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania DPL + ST zamiast ST [REDACTED] jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dupilumab dodany do standardowej terapii trójkowej lub dwulekowej wykazuje wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, odpowiadając na niezaspokojone potrzeby pacjentów z POChP z zapaleniem typu 2., którzy charakteryzują się złym rokowaniem. Finansowanie DPL w populacji

docelowej stanowić będzie zatem odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę i skutkować będzie zmniejszeniem liczby zaostrzeń oraz poprawą funkcjonowania płuc u pacjentów z populacji docelowej.

8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność DPL oraz komparatorów określono w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia niniejszego opracowania.
- Pomimo, że projekt programu lekowego dla DPL uwzględnia ocenę odpowiedzi co 6 miesięcy, w analizie ocena ta została uwzględniona jedynie po 52 tygodniach. Podejście takie jest podyktowane strukturą modelu obliczeniowego (roczne cykle) oraz dostępnością danych klinicznych.
- Czas utrzymywania się efektu terapeutycznego w zakresie stopnia zaawansowania choroby dla DPL określono na podstawie wyników długoterminowych dla pacjentów z astmą leczonych tym lekiem. Brak jest analogicznych danych dla pacjentów z POChP.
- W zakresie śmiertelności w analizie uwzględniono wpływ zarówno stadium zaawansowania POChP, jak i występowania zaostrzeń. Wskaźniki odnoszące się do wzrostu ryzyka zgonu w przypadku cięższej postaci POChP oraz w przypadku występowania zaostrzeń określono w oparciu o różne źródła danych. Pomimo informacji w publikacji źródłowej o przeprowadzonym dostosowaniu wskaźników określających wzrost ryzyka zgonu związany z zaostrzeniami, nie wyjaśniono, jakie dostosowanie zostało przeprowadzone. W konsekwencji istnieje ryzyko przeszacowania śmiertelności. Wpływ przyjętego założenia testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z badań klinicznych BOREAS i NOTUS, które wyznaczono w oparciu o kwestionariusz SGRQ, poddane następnie mapowaniu na EQ-5D. Wyniki dla jakości życia z badań klinicznych w najlepszym stopniu odzwierciedlają definicję populacji docelowej i zapewniają spójność z przyjętymi danymi dla efektywności. Stąd pomimo dostępnych alternatywnych źródeł danych (dane literaturowe) dla użyteczności uzyskanych wprost z kwestionariusza EQ-5D, dane zmapowane wykorzystano w analizie podstawowej. Wpływ przyjętych założeń odnośnie do użyteczności poddano szerokiemu testowaniu w ramach szeregu scenariuszy analizy wrażliwości.
- Udziały terapii w ramach ST określono przyjmując założenia w oparciu o otrzymane dane NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne kombinacje grup leków w populacji pacjentów z POChP oraz dane NFZ dot. liczb zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów. Dane refundacyjne dotyczą szerszego wskazania – zarówno w obrębie samego POChP, jak i innych jednostek chorobowych, jak astma. Brak jest danych sprzedażowych dotyczących wyłącznie populacji docelowej. Niemniej jednak koszty poszczególnych produktów są zbliżone, zatem przyjęte założenie ma niewielki wpływ na wyniki, co potwierdzono w ramach analizy wrażliwości, w której przetestowano skrajne wartości (najtańsza i najdroższa kombinacja leków).
- Koszty terapii standardowej określono przy założeniu, że wszyscy pacjenci w populacji są w wieku powyżej 65 lat. Założenie takie wynika z charakterystyk początkowych, niemniej jednak wiek początkowy stanowi uśrednienie dla populacji docelowej, co oznacza, że w rzeczywistości w populacji tej są również pacjenci młodszy. W konsekwencji przyjęte założenie wiąże się z zawyżeniem

kosztu ST. Biorąc pod uwagę, że ST stosowana jest przez cały horyzont analizy i stosowana jest również w ramieniu interwencji (DPL + ST), a pacjenci leczeni DPL mają dłuższe przeżycie, przeszacowanie kosztu w większym stopniu dotyczy ramienia interwencji, a zatem przyjęte podejście stanowi założenia konserwatywne. W celu zbadania wpływu założenia na wyniki przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem kosztów ST dla pacjentów poniżej 65 lat.

- Koszty stanów zdrowia i koszty zaostrzeń określono w oparciu o publikacje z lat 2008-2017. W konsekwencji mogą nie odzwierciedlać w pełni aktualnych kosztów leczenia poszczególnych grup pacjentów. Niemniej jednak badania te stanowią najlepsze dostępne źródło danych w tym zakresie.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności DPL w skojarzeniu z ST w populacji docelowej, w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę DPL + ST nad ST m.in. w zakresie zmniejszenia częstości zaostrzeń oraz poprawy parametrów spirometrycznych, w tym FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela. Na bazie tych punktów końcowych skonstruowano model ekonomiczny, w ramach którego stan zdrowia pacjentów odzwierciedlany jest poprzez stadium zaawansowania POChP (określane w odniesieniu do parametru FEV1) oraz występowanie zaostrzeń. Wyniki badań klinicznych odzwierciedlono wprost w pierwszym etapie modelowania (drzewo decyzyjne dla pierwszych 52 tygodni). W dłuższym horyzoncie (model Markowa po 52 tygodniach) uwzględniono dane literaturowe w celu określenia prawdopodobieństw przejścia między stadiami zaawansowania oraz występowania zaostrzeń. Uwzględniono przy tym wpływ DPL na redukcję liczby zaostrzeń przez cały okres leczenia oraz utrzymujący się przez dodatkowe 2 lata po zakończeniu okresu obserwacji w badaniach klinicznych efekt terapii DPL w zakresie stadium zaawansowania choroby (lub inaczej mówiąc – w zakresie wpływu na parametr FEV1). Przyjęty okres wynoszący 2 lata stanowi założenie w oparciu o wyniki uzyskiwane w przypadku DPL stosowanego w terapii astmy. Ze względu na niepewność w zakresie faktycznej długości utrzymywania się efektu w POChP, parametr ten poddano testowaniu w analizie wrażliwości.

Kluczowymi parametrami analizy są też te określające czas trwania leczenia DPL – tj. roczny odsetek przerywania terapii oraz odsetek odpowiedzi na leczenie po 52 tygodniach. Odsetki te przyjęto w oparciu o badania BOREAS i NOTUS, a w dłuższym okresie w odniesieniu do terapii DPL w leczeniu astmy.

Ponadto uwzględniono zwiększoną śmiertelność pacjentów z POChP. W tym celu w pierwszej kolejności uwzględniono tablice trwania życia dla populacji ogólnej skorygowane o dane o śmiertelności związanej z POChP, a następnie uwzględniono wskaźniki odzwierciedlające rosnące ryzyko zgonu wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania POChP oraz wraz z występowaniem zaostrzeń. Ze względu na zidentyfikowanie kilku źródeł danych oraz fakt uwzględnienia różnych źródeł dla wpływu stadium zaawansowania oraz zaostrzeń na ryzyko zgonu, przeprowadzono szereg analiz wrażliwości. W szczególności testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono wzrostu ryzyka zgonu związanego z występowaniem zaostrzeń, co stanowi scenariusz skrajny.

W zakresie użyteczności uwzględniono zarówno użyteczności stanów zdrowia, jak i spadki użyteczności związane z zaostrzeniami. W tym celu w analizie podstawowej wykorzystano dane z badań BOREAS i NOTUS. Pomimo konieczności przeprowadzenia mapowania wyników kwestionariusza SGRQ na EQ-5D, wyniki z badań klinicznych z jednej strony stanowią najlepsze odzwierciedlenie jakości życia w populacji docelowej, a z drugiej zostały przeliczone zgodnie z polskimi normami użyteczności dla kwestionariusza EQ-5D-5L. Ponadto, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono szereg alternatywnych źródeł danych dla użyteczności, które przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Warto zaznaczyć, że wyniki analizy są względnie spójne niezależnie od przyjętego scenariusza analizy wrażliwości dla użyteczności.

Wyznaczenie kosztu ST wiązało się z ograniczeniami wynikającymi z dostępności danych w zakresie udziałów poszczególnych kombinacji leków (schematy w jednym, dwóch lub trzech oddzielnych inhalatorach) oraz udziałów poszczególnych produktów w ramach kombinacji leków (np. udziałów poszczególnych produktów zawierających LAMA + LABA + wGKS w jednym inhalatorze). Przyjęto założenia w oparciu o pozyskane dane NFZ oraz publicznej dostępne dane o liczbie zrefundowanych opakowań poszczególnych produktów. Dane te dotyczą szerszej populacji pacjentów, zarówno w obrębie POChP, jak i innych wskazań, jak np. astma. Niemniej jednak niepewność w zakresie udziałów ma niewielki wpływ na wyniki, gdyż koszty poszczególnych kombinacji leków są zbliżone, ponoszone obydwu ramionach i znacznie niższe niż koszt DPL. Innym aspektem wpływającym na koszt ST jest uwzględnienie odpłatności dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Założenie to podyktowane jest wiekiem początkowym przyjętym w analizie (65 lat) i ma charakter konserwatywny, gdyż potencjalnie w większym stopniu przeszacowuje koszty w ramieniu interwencji, w którym ST jest stosowane dłużej niż w ramieniu komparatora.

Koszty podania DPL określono przy uwzględnieniu, że część pacjentów podaje sobie lek samodzielnie, a część podań odbywa się w ramach wizyt ambulatoryjnych. Przyjęto, że wizyty ambulatoryjne wymagane są w przypadku 60% podań. Estymacje tego odsetka przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące liczby zrealizowanych świadczeń związanych z podaniem lub wydaniem DPL w odniesieniu do liczby pacjentów leczonych DPL w programie lekowym dla astmy, a scenariusze skrajne przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

10. Bibliografia

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. HTA Consulting 2025.
2. [redacted] Analiza kliniczna. Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. HTA Consulting 2025.
3. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Mannent LP, Patel N, Staudinger HW, Yancopoulos GD, Mortensen ER, i in. (2023) Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 389(3):205–214.
4. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Patel N, Yancopoulos GD, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, i in. (2024) Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 390(24):2274–2283.
5. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (27.8.2024).
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [tekst jednolity]. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20240000930> (27.8.2024).
8. (2025) Cost-Effectiveness Analysis of Dupilumab in the Treatment of Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Markov Model. Technical Report. Version 10.0.
9. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, De Nigris E, Quint JK. (2022) Frequency and Severity of Exacerbations of COPD Associated with Future Risk of Exacerbations and Mortality: A UK Routine Health Care Data Study. *COPD* Volume 17:427–437.
10. Shavelle R, Strauss D, Paculdo, Kush, Mannino DM. (2009) Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: Findings from the NHANES III Follow-up Study. *COPD* 137.
11. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE. (2018) Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A *Post Hoc* Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 198(1):51–57.
12. Fenwick E, Martin A, Schroeder M, Mealing SJ, Solanke O, Risebrough N, Ismaila AS. (2021) Cost-effectiveness analysis of a single-inhaler triple therapy for COPD in the UK. *ERJ Open Res* 7(1):00480–02020.
13. Exuzides A, Colby C, Briggs AH, Lomas DA, Rutten-van Mölken MPMH, Tabberer M, Chambers M, Muellerova H, Locantore N, Risebrough NA, Ismaila AS, Gonzalez-McQuire S. (2017) Statistical Modeling of Disease Progression for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Data from the ECLIPSE Study. *Med Decis Making* 37(4):453–468.
14. Analiza ekonomiczna. Trelegy Ellipta w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/141/AW/03_AW_OT.4330.11.2018_Trelegy_Ellipta_AE_2018.10.17.pdf (10.9.2024).
15. Trigueros JA, Garin N, Balloira A, Aceituno S, Calvo A, Prades M, Touron C, Martínez A, Torres C. (2022) Cost-Effectiveness Analysis of Triple Therapy with Budesonide/ Glycopyrronium/ Formoterol Fumarate versus Dual Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. *COPD* Volume 17:2905–2917.
16. Trwanie życia w 2024 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html> (26.9.2025).
17. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> (6.5.2025).
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent (dupilumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pl.pdf (29.8.2024).
19. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, Watz H, Castro M, Nenasheva NM, Tohda Y, Langton D, Cardona G, Domingo C, Park HS, Chapman KR, i in. (2022) Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 10(1):11–25.

20. Vestbo J, TORCH Study Group. (2004) The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 24(2):206–210.
21. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. (2007) Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 356(8):775–789.
22. National Clinical Guideline Centre (UK). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care*. London 2010.
23. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 16:5–40.
24. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, Wang W, Barnes N, Landis SH, Kirby M, Hogg JC, Sin DD, CanCOLD Collaborative Research Group, authors would also like to thank the men and women who participated in the study and individuals in the CanCOLD Collaborative Research Group not listed as authors: (2021) High eosinophil counts predict decline in FEV1: results from the CanCOLD study. *Eur Respir J* 57(5):2000838.
25. Whittaker H, Rothnie KJ, Quint JK. (2024) Cause-specific mortality in COPD subpopulations: a cohort study of 339 647 people in England. *Thorax* 79(3):202–208.
26. Wallace AE, Kaila S, Bayer V, Shaikh A, Shinde MU, Willey VJ, Napier MB, Singer JR. (2019) Health Care Resource Utilization and Exacerbation Rates in Patients with COPD Stratified by Disease Severity in a Commercially Insured Population. *J Manag Care Spec Pharm* 25(2):205–217.
27. Dickens A, Halpin D, Carter V, Skinner D, Beeh K, Chalmers J, Clark A, Hannan N, Kaplan A, Kostikas K, Pinnock H, Roche N, Usmani O, Van Boven J, Mastoridis P, i in. S117 Poor adherence in exacerbating COPD patients: magnitude and related factors at baseline in the MAGNIFY pragmatic trial. *British Thoracic Society Winter Meeting 2022, QEII Centre, Broad Sanctuary, Westminster, London SW1P 3EE, 23 to 25 November 2022, Programme and Abstracts*; listopad 2022; 'Home Alone' – Remote monitoring in lung disease, A72–A73.
28. Humenberger M, Horner A, Labek A, Kaiser B, Frechinger R, Brock C, Lichtenberger P, Lamprecht B. (2018) Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm Med* 18(1):163.
29. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. (2022) Triple Inhaler versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Effectiveness on Mortality. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 19(1):1–9.
30. Baza demograficzna. Główny Urząd Statystyczny. Wyniki badań bieżących. Ruch naturalny Ludności. Zgony. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (5.9.2024).
31. Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TIL, Mai X-M, Johnsen R, Langhammer A. (2013) GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 68(10):914–921.
32. Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, Jones P. (2011) Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value Health* 14(2):354–360.
33. Nigris E de, Treharne C, Brighton N, Holmgren U, Walker A, Haughney J. (2022) Cost-Effectiveness of Triple Therapy with Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate versus Dual Therapies in Moderate-to-Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: United Kingdom Analysis Using the ETHOS Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 17:2987–3000.
34. Esquinas C, Ramon MA, Nuñez A, Molina J, Quintano JA, Roman-Rodríguez M, Naberan K, Llor C, Roncero C, Miravittles M, Barrecheguren M. (2020) Correlation between disease severity factors and EQ-5D utilities in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 29(3):607–617.
35. Merino M, Villoro R, Hidalgo-Vega Á, Carmona C, Collaborative Working Group EPOC-Extremadura. (2019) Health-related quality of life of patients diagnosed with COPD in Extremadura, Spain: results from an observational study. *Health Qual Life Outcomes* 17(1):189.
36. for the COSYCONET study group, Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Koch A, Heinrich J, Karrasch S, Schulz H, Peters A, Gläser S, Ewert R, Baumeister SE, Vogelmeier C, Leidl R, Holle R. (2016) Relative impact of COPD and comorbidities on generic health-related quality of life: a pooled analysis of the COSYCONET patient cohort and control subjects from the KORA and SHIP studies. *Respir Res* 17(1):81.
37. for the COSYCONET-Consortium, Wacker ME, Jörres RA, Karch A, Wilke S, Heinrich J, Karrasch S, Koch A, Schulz H, Watz H, Leidl R, Vogelmeier C, Holle R. (2016) Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulm Med* 16(1):70.
38. Lin F-J, Pickard AS, Krishnan JA, Joo MJ, Au DH, Carson SS, Gillespie S, Henderson AG, Lindenauer PK, McBurnie MA, Mularski RA, Naureckas ET, Vollmer WM, Lee TA. (2014) Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. *BMC Med Res Methodol* 14(1):78.
39. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. (2011) Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 9(1):26.
40. Szende A, Leidy NK, Ståhl E, Svensson K. (2009) Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 18(2):267–272.

41. Rutten-van Mölken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin DP, Burkhart D, Monz BU. (2006) Does Quality of Life of COPD Patients as Measured by the Generic EuroQol Five-Dimension Questionnaire Differentiate Between COPD Severity Stages? *Chest* 130(4):1117–1128.
42. Ståhl E, Lindberg A, Jansson S-A, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl C-G, Lundbäck B. (2005) Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes* 3(1):56.
43. Einarson TR, Bereza BG, Nielsen TA, Hemels MEH. (2015) Utilities for asthma and COPD according to category of severity: a comprehensive literature review. *Journal of Medical Economics* 18(7):550–563.
44. Asukai Y, Baldwin M, Mungapen L. (2012) P84 Utility Values For COPD Patients Based on the EQ-5D Questionnaire from Three Indacaterol Phase III Studies. *Thorax* 67(Suppl 2):A100.2-A101.
45. Jackson D, Jenkins M, Nigris E de, Purkayastha D, Patel M, Ouwers M. (2024) Associations between the EQ-5D-5L and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the ETHOS trial. *Qual Life Res* 33(4):1029–1039.
46. Guo J, Chen Y, Zhang W, Tong S, Dong J. (2020) Moderate and severe exacerbations have a significant impact on health-related quality of life, utility, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *International Journal of Surgery* 78:28–35.
47. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, Thom HH, Caldwell DM, Dias S, Eaton D, Higgins JP, Hollingworth W, Salisbury C, Savović J, Sofat R, i in. (2017) Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 21(9):1–386.
48. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
49. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Dupilumab (Dupixent®) w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. HTA Consulting 2025.
50. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/reports> (5.9.2024).
51. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (10.10.2025).
52. Mapy potrzeb zdrowotnych. Programy lekowe w Polsce. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>.
53. Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony). Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43510/> (11.4.2025).
54. Informator o zawartych umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (11.4.2025).
55. Nowak M, Jankowski M, Brożek GM, Skoczyński S, Rzepka-Wrona P, Pierzchała E, Zejda JE, Pierzchała W. (2017) Profil dorosłych chorujących na POChP w Polsce. *Wiadomości Lekarskie* 70(1):9–15.
56. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (5.9.2024).
57. Zarządzenie nr 23/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 kwietnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43515/> (11.4.2025).
58. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. (2008) Porównanie kosztów leczenia umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w Polsce w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 76:426–431.
59. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. (2009) Koszty leczenia zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku - wyniki wielośrodkowego badania polskiego. *Pol. Merk. Lek.* XXVI(153):208–214.
60. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec Ł. (2011) Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients receiving specialist outpatient care in Poland. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 79(5):337–342.
61. Bandurska E, Damps-Konstańska I, Popowski P, Jędrzejczyk T, Janowiak P, Świętnicka K, Zarzecznica-Baran M, Jassem E. (2017) Impact of Integrated Care Model (ICM) on Direct Medical Costs in Management of Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med Sci Monit* 23:2850–2862.
62. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Główny Urząd Statystyczny. Ceny. Handel. Wskaźniki cen. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (11.4.2025).
63. Dupilumab (Dupixent®) in adults as add-on maintenance treatment for uncontrolled chronic obstructive pulmonary disease (COPD) characterised by raised blood eosinophils on a combination of an inhaled

- corticosteroid (ICS), a long-acting beta2-agonist (LABA), and a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), or on a combination of a LABA and a LAMA if ICS is not appropriate. SMC 2025 Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2801/> (29.9.2025).
64. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (5.9.2024).
 65. AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (5.9.2024).
 66. Canada's Drug Agency | CDA-AMC. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/> (21.5.2025).
 67. HAS | Haute Autorité de Santé. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/> (5.9.2024).
 68. ISPOR | International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (5.9.2024).
 69. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (5.9.2024).
 70. SMC | Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (11.10.2023).
 71. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (9.12.2020).
 72. Nolan CM, Longworth L, Lord J, Canavan JL, Jones SE, Kon SSC, Man WD-C. (2016) The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. *Thorax* 71(6):493–500.
 73. Miravittles M, Huerta A, Valle M, Garcia-Sidro P, Forne C, Crespo C, Lopez-Campos JL. (2015) Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 367.
 74. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, Cuesta M, Crespo C, García-Río F. (2014) Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes* 12(1):120.
 75. Solem C, Sun S, Sudharshan L, Macahilig C, Katyal M, Gao X. (2013) Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 8:641–652.
 76. Menn P, Weber N, Holle R. (2010) Health-related quality of life in patients with severe COPD hospitalized for exacerbations - comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *Health Qual Life Outcomes* 8(1):39.
 77. Punekar YS, Rodriguez-Roisin R, Sculpher M, Jones P, Spencer M. (2007) Implications of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patients' health status: A western view. *Respiratory Medicine* 101(3):661–669.

11. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Metodyka obliczenia liczby pacjentów z poszczególną liczbą zaostrzeń w ramach drzewa decyzyjnego	15
Tabela 2.	Analiza wrażliwości dla horyzontu czasowego – przeciętne dalsze trwanie życia w wieku 65 lat	19
Tabela 3.	Charakterystyki początkowe pacjentów	24
Tabela 4.	Średnioroczne ryzyko występowania zaostrzeń – ST	25
Tabela 5.	Ryzyka względne występowania zaostrzeń – DPL + ST vs ST	25
Tabela 6.	Odsetki pacjentów w grupach określonych na podstawie liczby zaostrzeń w badaniach BOREAS i NOTUS	26
Tabela 7.	Średnia liczba zaostrzeń w poszczególnych grupach występowania zaostrzeń w badaniach BOREAS i NOTUS	26
Tabela 8.	Rozkład pacjentów pomiędzy stanami zdrowia po 2 tygodniach	27
Tabela 9.	Rozkład pacjentów względem stanu zaawansowania choroby na zakończenie modelowania w drzewie decyzyjnym	27
Tabela 10.	Rozkład pacjentów względem podstawów odzwierciedlających występowanie zaostrzeń zna zakończenie modelowania w drzewie decyzyjnym – DPL + ST	27
Tabela 11.	Rozkład pacjentów względem podstawów odzwierciedlających występowanie zaostrzeń zna zakończenie modelowania w drzewie decyzyjnym – ST	28
Tabela 12.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie DPL po 52 tygodniach	29
Tabela 13.	Czas utrzymywania się efektu terapeutycznego w zakresie stopnia zaawansowania choroby po okresie pierwszych 52 tyg. – dane przyjęte w analizie	30
Tabela 14.	Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa – okres po 52 tyg. i po upływie okresu utrzymywania się efektu dla DPL z badań klinicznych	32
Tabela 15.	Względne częstości epizodów kolejnego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia w zależności od historii zaostrzeń – dane z publikacji Whittaker 2022	33
Tabela 16.	Referencyjne wartości ryzyka występowania zaostrzeń dla pacjentów bez wcześniejszych zaostrzeń – Wallace 2019	34
Tabela 17.	Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa między podstawami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń – ST	34
Tabela 18.	Prawdopodobieństwa przejść w modelu Markowa pomiędzy podstawami odzwierciedlającymi występowanie zaostrzeń – DPL + ST	35
Tabela 19.	Podsumowanie założeń dot. prawdopodobieństw przejść w modelu Markowa	36
Tabela 20.	Przerywanie leczenia – dane przyjęte w analizie	37
Tabela 21.	Śmiertelność ogólna – roczne prawdopodobieństwo zgonu (dane GUS)	38
Tabela 22.	Dane GUS dotyczące śmiertelności z uwzględnieniem POChP jako przyczyny w 2023 roku	39
Tabela 23.	Wartości SMR dla śmiertelności związanej ze stanem zaawansowania POChP względem śmiertelności ogólnej	40
Tabela 24.	Wartości IRR dla śmiertelności związanej z występowaniem zaostrzeń względem braku zaostrzeń	41
Tabela 25.	Śmiertelność związana z występowaniem zaostrzeń – scenariusze analizy	41
Tabela 26.	Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w pierwszych 52 tygodniach	42
Tabela 27.	Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych po 52 tygodniach	42
Tabela 28.	Podział zdarzeń sercowo-naczyniowych według rodzaju zdarzenia	42
Tabela 29.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie	43
Tabela 30.	Użyteczności dla stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu – dane przyjęte w analizie podstawowej	44
Tabela 31.	Użyteczności raportowane w odnalezionych badaniach	45
Tabela 32.	Użyteczności stanów zdrowia - wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości	46
Tabela 33.	Spadki użyteczności – zaostrzenia – analiza podstawowa	46
Tabela 34.	Spadki użyteczności – zaostrzenia – analiza wrażliwości	47

Tabela 35.	Spadki użyteczności – zdarzenia sercowo-naczyniowe	48
Tabela 36.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L zależnych od wieku dla populacji ogólnej	48
Tabela 37.	Dawkowanie terapii uwzględnionych w analizie	49
Tabela 38.	Rozpowszechnienie terapii trój- i dwulekowych w ramach ST	50
Tabela 39.	Rozkład pacjentów z populacji docelowej względem rodzaju stosowanej terapii trójkowej	51
Tabela 40.	Rozkład pacjentów z populacji docelowej względem rodzaju stosowanej terapii dwulekowej	51
Tabela 41.	Odsetki pacjentów w ciężkim i umiarkowanym stadium choroby uwzględnione w analizie kosztów	52
Tabela 42.	Udziały poszczególnych substancji w analizowanych grupach leków	52
		53
Tabela 44.	Roczne koszty terapii stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej	54
Tabela 45.	Roczne koszty terapii trój- i dwulekowych	54
Tabela 46.	Średni roczny koszt ST	55
Tabela 47.	Średni roczny koszt ST – analiza wrażliwości	55
Tabela 48.	Rozkład liczby zrealizowanych świadczeń związanych z podaniem lub wydaniem DPL w PL B.44, krotność świadczeń w 2023 roku – MPZ	56
Tabela 49.	Sumaryczna liczba podań na rok w 2023 roku – MPZ	56
Tabela 50.	Analiza liczby pacjentów leczonych DPL w PL B.44 w kolejnych miesiącach	56
Tabela 51.	Odsetek podań rozliczanych przez NFZ	57
Tabela 52.	Tryb podania DPL – analiza podstawowa oraz analizy wrażliwości	58
Tabela 53.	Koszt podania DPL w trybie ambulatoryjnym	58
Tabela 54.	Koszt monitorowania w programie lekowym	59
Tabela 55.	Odsetek hospitalizowanych pacjentów i liczba odbytych hospitalizacji – dane z publikacji Nowak 2017	60
Tabela 56.	Średnia wartość hospitalizacji przypadająca na pacjenta w ciągu roku – wyniki na podstawie publikacji Nowak 2017	60
Tabela 57.	Koszt hospitalizacji pacjentów z POChP	60
Tabela 58.	Koszt hospitalizacji przypadający na jednego pacjenta	61
Tabela 59.	Liczba wizyt u pulmonologa z uwzględnieniem ich częstotliwości – dane z publikacji Nowak 2017	61
Tabela 60.	Liczba wizyt u pulmonologa z uwzględnieniem ich częstotliwości – wartości przeskalowane na okres 1 roku	61
Tabela 61.	Koszt wizyty ambulatoryjnej	62
Tabela 62.	Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych przypadający na jednego pacjenta	62
Tabela 63.	Roczny koszt stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie	62
Tabela 64.	Koszt leczenia zaostrzeń POChP na podstawie Jahnz-Różyk 2011	64
Tabela 65.	Koszt leczenia zaostrzeń - analiza podstawowa	64
Tabela 66.	Koszty leczenia zaostrzeń POChP na podstawie publikacji Jahnz-Różyk 2009	64
Tabela 67.	Koszt leczenia zaostrzeń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017	64
Tabela 68.	Koszt leczenia zaostrzeń POChP raportowany w publikacji Bandurska 2017 przeskalowany z wykorzystaniem wskaźnika CPI – analiza wrażliwości	65
Tabela 69.	Koszty leczenia zaostrzeń - podsumowanie założeń kosztowych	65
Tabela 70.	Koszty leczenia bólu głowy oraz bólu pleców	66
Tabela 71.	Koszt leczenia zakażenia dróg moczowych	66
Tabela 72.	Koszt leczenia zakażenia dróg moczowych	67
Tabela 73.	Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego	67
Tabela 74.	Koszt leczenia udaru mózgu	67
Tabela 75.	Koszt leczenia dławicy piersiowej niestabilnej	68
Tabela 76.	Koszt leczenia zawału serca	68
Tabela 77.	Koszt leczenia przemijającego ataku niedokrwinnego	69
		70
		70
		71

		71
		72
Tabela 83.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	73
		75
Tabela 85.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	92
		94
Tabela 87.	Współczynniki ICUR i ICER – perspektywa NFZ, bez RSS	94
		94
		95
		96
Tabela 91.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	98
Tabela 92.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	98
Tabela 93.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CDA-AMC, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)	99
Tabela 94.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z POChP	101
Tabela 95.	Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	101
Tabela 96.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia dla stadiów zaawansowania POChP	103
Tabela 97.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia dla zaostżeń POChP	105
Tabela 98.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	106

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla porównania DPL + ST vs PLC +ST w leczeniu POChP – łączne wyniki badań BOREAS i NOTUS	14
Wykres 2.	Zmiana wartości FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela dla PLC +ST w leczeniu POChP – łączne wyniki dla pacjentów z badań BOREAS i NOTUS w okresie 64 tyg.	30
		72
		72
		95
		95

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura drzewa decyzyjnego – modelowanie do 52. tygodnia	15
Rysunek 2.	Struktura modelu Markowa – modelowanie po 52 tygodniach	17
Rysunek 3.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych	100
Rysunek 4.	Proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	102

12. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

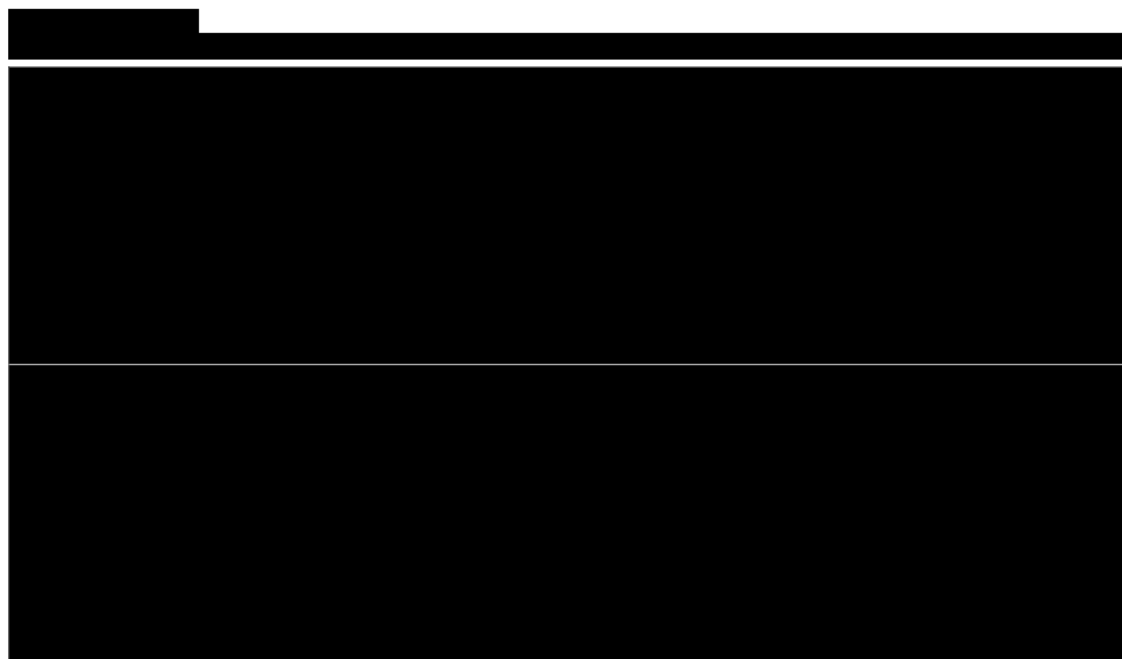
Tabela 85.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. A.1
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.2.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5, A.1
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

A.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości



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



[illegible]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed (w tym MEDLINE) [64],
- AOTMiT [65],
- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency- L'Agence des médicaments du Canada*) [66],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [67],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [68],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [69],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [70],
- PBAC - PBS (*Polar Bear Administrative Committee - Pharmaceutical Benefits Scheme*) [71].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 91). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 91.

Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja: dupilumab; • Populacja: pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc;	• Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Publikacja w trakcie przygotowywania; • Interwencja inna niż dupilumab.

Tabela 92.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	2 101 304
#2	dupixent OR dupilumab	4 491
#3	Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COPD	119 900
#4	#1 AND #2 AND #3	10
Data przeszukania: 26 września 2025 r.		

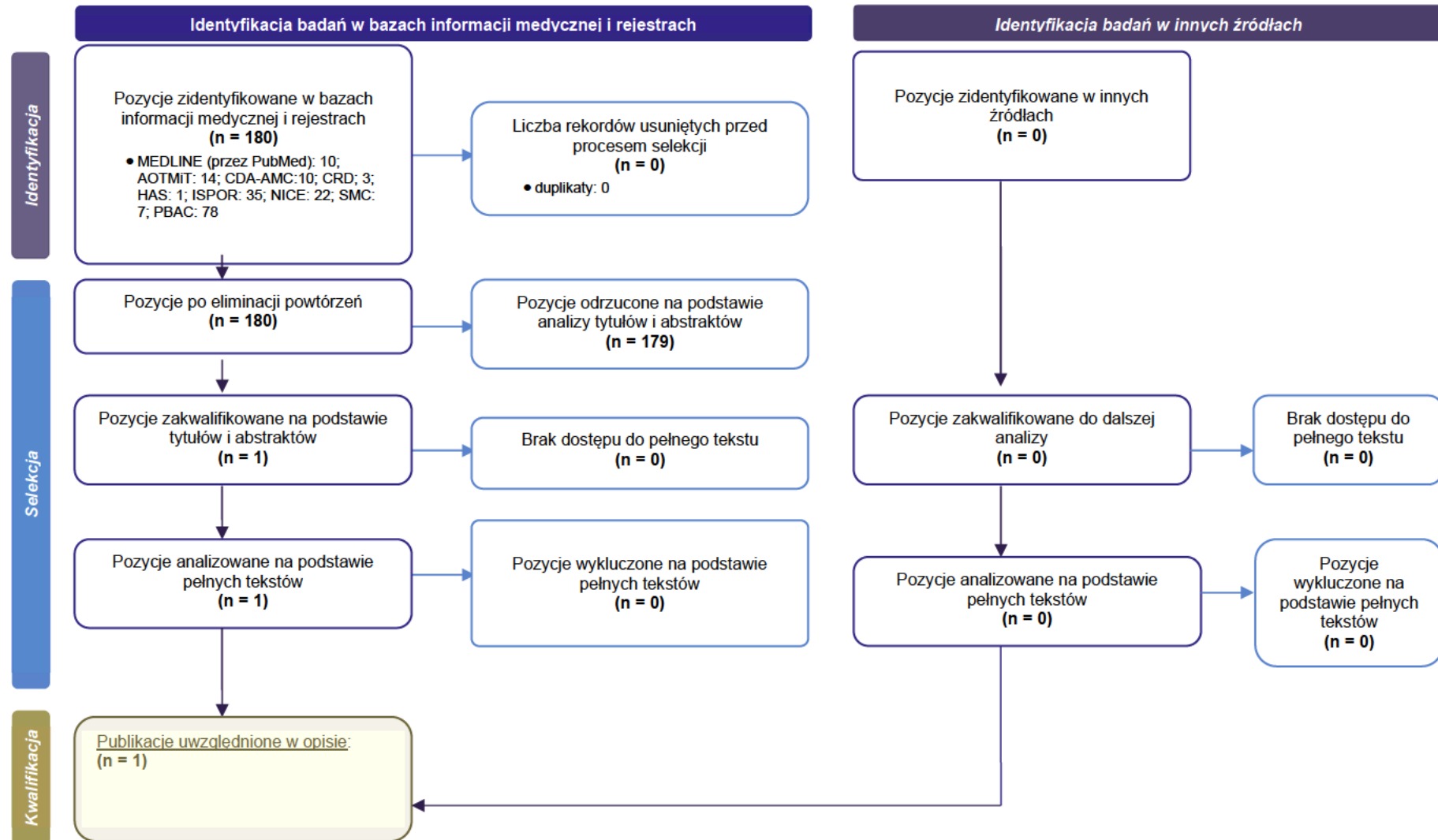
Tabela 93.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CDA-AMC, HAS, ISPOR, NICE, SMC, CRD)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>Dupixent, dupilumab</i>	14	0
CDA-AMC	Search: <i>Dupixent, dupilumab</i> Result type: <i>Reports</i>	10	0
CRD	Search Any field: <i>Dupixent, dupilumab</i>	3	0
HAS	Les médicaments: <i>Dupixent</i>	1	0
ISPOR	Keyword: <i>Dupixent, dupilumab</i> , Topics and Subtopics: <i>Economic Evaluation</i>	35	0
NICE	Search: <i>Dupixent, dupilumab</i> Document type: <i>Guidance</i>	22	0
SMC	Medicines advice: <i>Dupixent, dupilumab</i>	7	1
PBAC	Search: <i>dupilumab</i>	78	0
Łącznie		170	1
Data przeszukania: 26 września 2025 r.			

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu oraz przyczyny wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 180 rekordów, z których jedna pozycja spełniła kryteria włączenia.

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [64]. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 94.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z POChP

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Populacja ze zdiagnozowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), • Jakość życia dla stanów zdrowia w zależności od ciężkości choroby, • Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zaostrzeń, • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię, • Jakość życia opisana za pomocą EQ-5D.	• Brak danych dotyczących jakości życia, • Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – specjalizowane, • Brak wystarczających danych koniecznych do implementacji modelu.

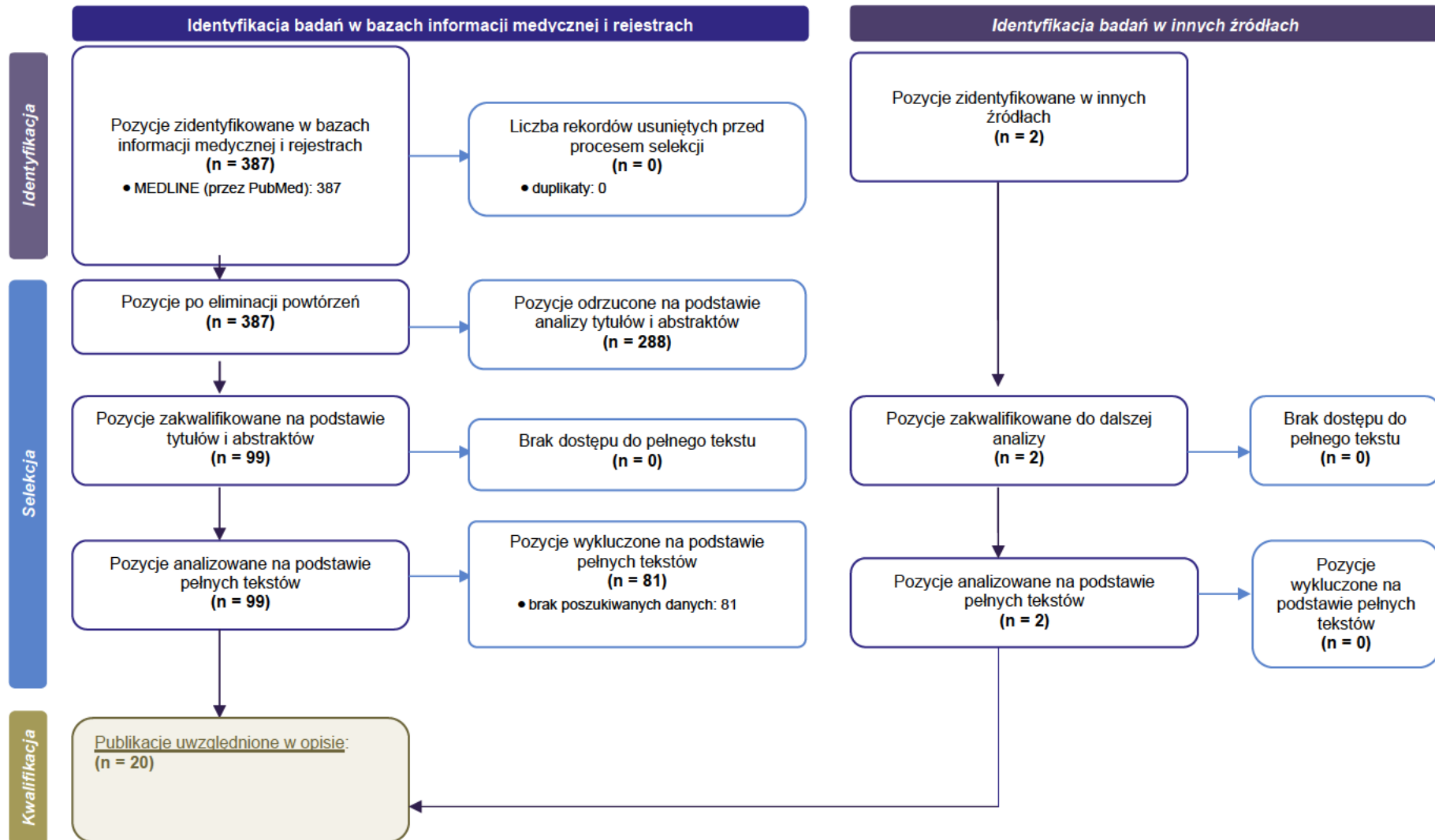
Tabela 95.

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	COPD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR COAD OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease"	115 281
#2	("Airflow Obstruction" OR "Airflow Obstructions") AND Chronic	3 436
#3	"Chronic Airflow Obstructions" OR "Chronic Airflow Obstruction"	608
#4	#1 OR #2 OR #3	116 143
#5	EQ-5D OR "EQ 5D" OR EQ5D OR EuroQoL	18 603
#6	#4 AND #5	387
Data przeszukania: 26 września 2025 r.		

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono 387 publikacji. W ramach analizy na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 288 pozycji. W kolejnym etapie na podstawie pełnych tekstów z dalszej analizy wykluczono 81 z nich. Na podstawie referencji odnaleziono 2 dodatkowe publikacje. Finalnie do analizy zakwalifikowano 20 pozycji. Na diagramie poniżej przedstawiono schemat kwalifikacji artykułów do analizy.

Rysunek 4.
Proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



W poniższej tabeli zestawiono publikacje włączone do analizy.

Tabela 96.

Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia dla stadiów zaawansowania POChP

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
de Nigris 2022 [33]	Pacjenci z POChP	Wielka Brytania	-	Stopień zaawansowania choroby: umiarkowany: 0,79 ciężki: 0,76 bardzo ciężki: 0,72
Esquinas 2019 [34]	Pacjenci z POChP	Hiszpania	6198	Wartość średnia: 0,67 łagodny: 0,70 umiarkowany: 0,70 ciężki: 0,66 bardzo ciężki: 0,60
Merino 2019 [35]	Pacjenci z POChP	Hiszpania	386	Wartość średnia: 0,72 GOLD I: 0,74 GOLD II: 0,77 GOLD III: 0,58 GOLD IV: 0,48
Wacker 2016a [36]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż. zdiagnozowani między wrześniem 2010 roku a grudniem 2013 roku. Pacjenci stabilni klinicznie tzn. bez umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń w ciągu 4 tygodni od rejestracji do badania. Pacjenci bez nowotworu płuc, bez wcześniejszego przeszczepu płuc i operacji zmniejszenia płuc.	Niemcy	2 275	Wartość średnia: 0,82 GOLD I: 0,85 GOLD II: 0,84 GOLD III: 0,82 GOLD IV: 0,74
Wacker 2016b [37]	Populacja taka sama jak w badaniu Wacker 2016a	Niemcy	2 291	Wartość średnia: 0,82 GOLD I: 0,85 GOLD II: 0,84 GOLD III: 0,81 GOLD IV: 0,74
Nolan 2016 [72]	Pacjenci z POChP	Wielka Brytania	616	GOLD 1 + GOLD 2: 0,71 GOLD 3: 0,69 GOLD 4: 0,63
Miravittles 2015 [73]	Pacjenci z POChP z 15 szpitali, rekrutowani między październikiem 2012 r. a kwietniem 2013 r., pacjenci bez zaostrzeń w ostatnich 2 miesiącach, nie hospitalizowani i bez zmian w leczeniu, byli lub obecni palacze. Kryteria wykluczenia stanowiły inne choroby układu oddechowego, zaawansowany nowotwór, leczenie terminalne lub paliatywne.	Hiszpania	346	GOLD 2: 0,866 GOLD 3: 0,800 GOLD 4: 0,699
Miravittles 2014 [74]	Populacja taka sama jak w badaniu Miravittles 2015	Hiszpania	346	średni: 0,82

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
				ciężki: 0,72 bardzo ciężki: 0,57
Lin 2014 [38]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż.	USA	670	GOLD 1: 0,81 GOLD 2: 0,81 GOLD 3: 0,76 GOLD 4: 0,74
Solem 2013 [75]	Pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP powyżej 40 r.ż.	USA	314	Stopień GOLD: ciężki: 0,707 bardzo ciężki: 0,623 wartość średnia: 0,674
Pickard 2011 [39]	Amerykańscy weterani z POChP	USA	120	USA Index: GOLD I: 0,8 GOLD II: 0,7 GOLD III: 0,72 GOLD IV: 0,72 UK Index: GOLD I: 0,73 GOLD II: 0,59 GOLD III: 0,63 GOLD IV: 0,63
Menn 2010 [76]	Pacjenci z POChP powyżej 45 r.ż.	Niemcy	117	GOLD II: 0,62 GOLD III: 0,60
Szende 2009 [40]	Pacjenci z POChP	Szwecja	176	Stopień GOLD: łagodny: 0,85 średni: 0,73 ciężki: 0,64 bardzo ciężki: 0,53
Punekar 2007 [77]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż., dane dostarczone przez lekarza pierwszego kontaktu oraz specjalistę chorób układu oddechowego.	Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK, USA	1 120	Stopień zaawansowania choroby ze względu na wyniki spirometrii lekarza pierwszego kontaktu: łagodny: 0,77 średni: 0,68 ciężki: 0,62 specjalista chorób układu oddechowego: łagodny: 0,68 średni: 0,72 ciężki: 0,64
Rutten-van Molken 2006 [41]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż.	Badanie wieloośrodkowe (13 państw)	1 126	Średnia wartość użyteczności: GOLD II: 0,79 GOLD III: 0,75 GOLD IV: 0,65

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
				Wartości EQ-5D wg norm UK: GOLD II: 0,787 GOLD III: 0,750 GOLD IV: 0,647 Wartości EQ-5D wg norm US: GOLD II: 0,832 GOLD III: 0,803 GOLD IV: 0,732
Stahl 2005 [42]	Pacjenci z POChP	Szwecja	159	GOLD I: 0,84 GOLD II: 0,73 GOLD III: 0,74 GOLD IV: 0,52
Einarson 2015 [43]	Przegląd systematyczny bazy PubMed, do listopada 2014 roku	-	-	Średnia wartość z odnalezionych publikacji: GOLD I: 0,828 GOLD II: 0,765 GOLD III: 0,711 GOLD IV: 0,607 Średnia wartość z odnalezionych analiz ekonomicznych: GOLD I: 0,866 GOLD II: 0,770 GOLD III: 0,739 GOLD IV: 0,596
Asukai 2012 [44]	Pacjenci z POChP	UK	11 066	Łagodny: 0,820 Średni: 0,801 Ciężki: 0,774 Bardzo ciężki: 0,743

Tabela 97.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia dla zaostrzeń POChP

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
Jackson 2024 [45]	Pacjenci z POChP powyżej 40 r.ż.	Badanie wieloośrodkowe (26 państw)	8 498	Model 2a: umiarkowane zaostrzenie: -0,053 ciężkie zaostrzenie: -0,087 wcześniejsze umiarkowane zaostrzenie: -0,013 wcześniejsze ciężkie zaostrzenie: -0,021
Guo 2020 [46]	Przegląd systematyczny baz Cochrane Library, PubMed, EMBASE and Web of	-	-	umiarkowane zaostrzenie: -0,02 ciężkie zaostrzenie: -0,03

Publikacja	Populacja	Państwo	Liczba pacjentów	Wyniki
	Science do października 2019 roku			

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 98.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Użyteczności	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 2025 [63]	Dorośli pacjenci z niekontrolowaną POChP charakteryzującą się podwyższonym poziomem eozynofilii we krwi. Leczenie DPL połączone z ICS, LABA i LAMA lub LABA i LAMA, jeśli występują przeciwwskazania do zastosowania ICS.	DPL + ICS + LABA + LABA lub LABA + LABA vs ICS/LAMA/LABA	Model Markowa, CUA	Dożywnotni (35 lat), 1 rok	-	ICER/QALY: £29 590	-