



Instytut  
Arcana



Instytut Arcana Sp. z o.o.  
ul. Plk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. +48 12 263 60 38  
<http://www.inar.pl/>



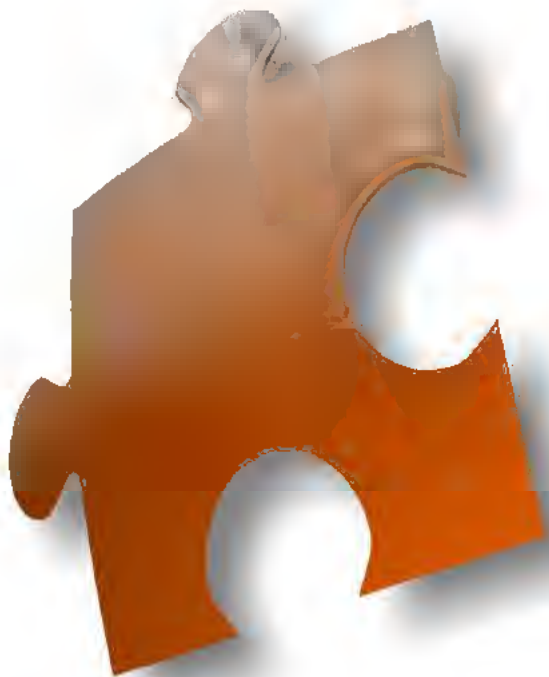
Instytut  
Arcana



Analiza ekonomiczna  
dla produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium,  
55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony)  
stosowanego w podtrzymującym leczeniu  
rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia  
objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną  
chorobą płuc (POChP)  
- ANEKS



Kraków, luty 2016



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
ul. Plk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
tel./fax. +48 12 263 60 38  
<http://www.inar.pl/>  
email: [kontakt@inar.pl](mailto:kontakt@inar.pl)

Raport wykonano na zlecenie firmy  
*GSK Service Sp. z o.o.*



## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA .....</b>	<b>6</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>7</b>
<b>3. STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>4. ANALIZA EKONOMICZNA .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1. Cel analizy .....</b>	<b>11</b>
<b>4.2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>11</b>
<b>4.2.1. POChP – definicja choroby .....</b>	<b>11</b>
<b>4.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2.3. Rozpoznanie POChP .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2.4. Obraz kliniczny POChP .....</b>	<b>13</b>
<b>4.2.5. Ocena stopnia zaawansowania POChP .....</b>	<b>16</b>
<b>4.2.6. Rokowanie, naturalny przebieg i następstwa POChP .....</b>	<b>17</b>
<b>4.2.7. Epidemiologia POChP .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2.8. Leczenie POChP .....</b>	<b>19</b>
<b>4.3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>21</b>
<b>4.3.1. Populacja – populacja chorych na POChP .....</b>	<b>21</b>
<b>4.3.2. Interwencja .....</b>	<b>21</b>
<b>4.3.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego <i>Incruse®</i> ..</b>	<b>22</b>
<b>4.3.4. Technologia opcjonalna (komparator) .....</b>	<b>23</b>
<b>4.3.5. Forma prezentacji wyników końcowych.....</b>	<b>24</b>
<b>4.4. Metodyka analizy ekonomicznej .....</b>	<b>24</b>
<b>4.4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....</b>	<b>24</b>
<b>4.4.2. Technika analityczna .....</b>	<b>24</b>
<b>4.4.3. Model .....</b>	<b>25</b>
<b>4.4.4. Perspektywa .....</b>	<b>26</b>
<b>4.4.5. Horyzont czasowy .....</b>	<b>27</b>
<b>4.4.6. Dyskontowanie .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5. Model.....</b>	<b>27</b>
<b>4.5.1. Opis i założenia modelu .....</b>	<b>27</b>
<b>4.5.2. Wartość należna FEV<sub>1</sub> .....</b>	<b>30</b>
<b>4.5.3. Skuteczność terapii oraz naturalna progresja FEV<sub>1</sub>.....</b>	<b>31</b>
<b>4.5.4. Kwestionariusz COPD Assessment Test (CAT) .....</b>	<b>31</b>
<b>4.5.5. Inicjalny stan GOLD. Wartość początkowa FEV<sub>1</sub> oraz CAT.....</b>	<b>33</b>
<b>4.5.6. Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność) .....</b>	<b>34</b>
<b>4.5.7. Koszty tiotropium .....</b>	<b>34</b>
<b>4.5.8. Koszty umeklidynium.....</b>	<b>36</b>
<b>4.5.9. Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawkowania             (<i>compliance</i>) .....</b>	<b>39</b>



4.5.10. Inne koszty towarzyszące leczeniu POChP .....	39
4.5.11. Użyteczności stanu zdrowia .....	40
4.6. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	41
4.7. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej .....	45
4.8. Aktualna wysokość progu opłacalności .....	45
4.9. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych .....	46
4.10. Wyniki analizy ekonomicznej.....	48
4.10.1. Analiza podstawowa .....	48
4.10.2. Analiza wrażliwości .....	49
5. <b>DYSKUSJA, OGRANIECZENIA I WNIOSKI .....</b>	<b>53</b>
6. <b>ZAŁĄCZNIK.....</b>	<b>55</b>
6.1. Wyszukiwanie wartości użyteczności stanu zdrowia .....	55
6.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	58
6.3. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych .....	58
6.4. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	64
6.5. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 .....	67
6.6. DDD dla produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (tiotropium, glikopironium) .....	69
6.7. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incruse .....	70
6.8. Udziały w grupie limitowej 201.2, mierzone liczbą zrefundowanych opakowań .....	71
6.9. Tablice trwania życia w Polsce .....	72
7. <b>SPIS TABEL .....</b>	<b>73</b>
8. <b>SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>75</b>
9. <b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>76</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>✓ Skonstruowanie modelu</li><li>✓ Przeprowadzenie obliczeń</li><li>✓ Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li><li>✓ Redakcja dokumentu</li><li>✓ Nadzór merytoryczny</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>✓ Skonstruowanie modelu</li><li>✓ Przeprowadzenie obliczeń</li><li>✓ Przegląd systematyczny użyteczności</li><li>✓ Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li><li>✓ Redakcja dokumentu</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Opis problemu zdrowotnego</li><li>✓ Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

Data zakończenia analizy: luty 2016 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax. 12 263 60 38

<http://www.inar.pl/>

email: [kontakt@inar.pl](mailto:kontakt@inar.pl)

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	odpłt.	odpłatność
AKLI	aklidynium	OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> ),
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych	PDE4- inh.	inhibitory fosfodiesterazy 4 (ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i> )
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> )	PKB	Produkt Krajowy Brutto
bd	brak danych	pkt	punkt
blis.	blister	PLN	Polski Nowy Złoty
CAT	<i>COPD assessment test</i>	PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )	POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i> )	QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjust Life Years</i> )
CZN	cena zbytu netto	r.	rok
daw.	dawka	Rp	leki wydawane z przepisu lekarza
DDD	definiowana dzienna dawka, (ang. <i>defined daily dose</i> )	Rpz	leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Dz. U.	Dziennik Ustaw	RTG	rentgenogram
EKG	elektrokardiogram	SABA	Krótko działający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting <math>\beta_2</math>-Agonist</i> )
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i> )	SAMA	Krótko działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i> )
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )	SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy	SEM	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error of the Mean</i> )
GOLD	<i>Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease</i>	SGRQ	skala jakości życia wg kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (ang. <i>Saint George's Hospital Respiratory Questionnaire</i> )
GUS	<i>Główny Urząd Statystyczny</i>	str.	strona
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )	TDI	chwilowy wskaźnik duszności (ang. <i>Transition Dyspnea Index</i> )
l	<i>litr</i>	TKRW	tomografia komputerowa, wysokiej rozdzielczości
LABA	Długo działający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting <math>\beta_2</math> Agonist</i> )	UCZ	Urzędowa cena zbytu
LAMA	Długo działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i> )	uLABA	ultradługo-działający agonista receptora $\beta_2$ -adrenergicznego
ln	logarytm naturalny	UMEC	Umeklidynium
mg	miligram	ust.	ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)



mMRC	Medical Research Council	µg	mikrogram
ml	mililitr	wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
mln	milion	WMD <sub>3</sub>	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )
nd	nie dotyczy	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, (ang. <i>World Health Organization</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	-	-



### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Niniejszy raport stanowi aneks do analizy ekonomicznej *Mucha 2015* [36]

Analiza ekonomiczna *Mucha 2015* została przeprowadzona w celu oceny opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego *Incruse®* (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza *Mucha 2015* stanowiła załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego *Incruse®*.

**W niniejszym aneksie przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej oparte na wynikach najnowszego randomizowanego badania klinicznego *Feldman 2016*, wskazującego na wyższą skuteczność umeklidynium w postaci proszku do inhalacji nad tiotropium w postaci proszku do inhalacji.**

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Service Sp. z o. o.

#### Metodyka

Umeklidynium (*Incruse®*) jest długo-działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym; LAMA ang. *Long-acting Muscarinic Antagonist*), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Do innych leków LAMA należą: tiotropium (*Spiriva®*, *Spiriva® Respimat®*) oraz glikopirynium (*Seebri® Breezhaler®*). Produkty lecznicze *Spiriva®*, *Spiriva® Respimat®* oraz *Seebri® Breezhaler®* tworzą grupę limitową 201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.

Wnioskowane jest włączenie produktu leczniczego *Incruse®* (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony; UMEC) do grupy limitowej 201.2, przy cenie zbytu netto [redacted] i poziomie odpłatności 30% do wysokości limitu finansowania.

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki (dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa) uprzednio opracowanej analizy klinicznej. Analiza kosztów oraz modelowanie zostały przeprowadzone przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

W analizie klinicznej wykazano, że UMEC jest skuteczniejsze w porównaniu do refundowanej technologii opcjonalnej (tiotropium, TIO).

W związku z wyższą skutecznością przeprowadzona została analiza kosztów-żyteczności.

Na analizę ekonomiczną składały się:

- zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych (UMEC, TIO) w przyjętym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta;
- analiza kosztów-żyteczności, w ramach której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku

życia skorygowanego o jakość w okresie przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta;

- analiza progowa, tj. oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej (UMEC), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy progowi opłacalności;
- analiza wrażliwości, tj. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz progowej ceny zbytu netto przy zdefiniowanych zakresach wartości danych wejściowych do analizy ekonomicznej;
- dokument elektroniczny (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®), umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

Uwzględniono perspektywę ekonomiczną płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Uwzględniono jedynie najważniejsze koszty różniące: kwoty refundacji oraz ceny detaliczne za produkt leczniczy *Incruse®* oraz produkty lecznicze aktualnie tworzące grupę limitową 201.2 zawierające tiotropium.

Przyjęto dożywny horyzont czasowy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy

uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Wyniki analizy ekonomicznej UMEC vs TIO

Składowa wyniku	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	UMEC	TIO	UMEC	TIO
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	-2 018,54 zł		107,94 zł	
Wynik zdrowotny [QALY]	7,936 QALY	7,830 QALY	7,936 QALY	7,830 QALY
Inkrementalny wynik zdrowotny [QALY]	0,106 QALY		0,106 QALY	
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [PLN/QALY]	-19 014,95 zł/QALY		1 016,85 zł/QALY	
Próg opłacalności [PLN/QALY]	125 955 zł/QALY			
Wnioski z analizy ekonomicznej	<b>stosowanie umeklidynium jest opłacalne;</b> umeklidynium dominuje tiotropium, gdyż umeklidynium jest tańsze i generuje większe wyniki zdrowotne		<b>stosowanie umeklidynium jest opłacalne;</b> próg opłacalności nie został przekroczony	
Cena bytu netto produktu leczniczego Incruse®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia, równy jest progowi opłacalności	nie istnieje		■	

Umeklidynium generuje mniejsze nakłady finansowe z perspektywy NFZ oraz wyższe wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość), w związku z czym umeklidynium jest terapią dominującą nad tiotropium z perspektywy NFZ.

Z perspektywy NFZ+pacjent stosowanie umeklidynium wiąże się z nieznacznie wyższymi (o 108 zł) kosztami w horyzoncie dożywoźnim. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 1 017 zł/QALY, co jest wartością znacząco niższą od aktualnej ustawowej wysokości progu opłacalności (125 955 zł/QALY). W związku z nieprzekroczeniem progu opłacalności

należy wnioskować o opłacalności umeklidynium w porównaniu z tiotropium

#### Wyniki analizy wrażliwości

Z perspektywy NFZ w każdym z wariantów analizy wrażliwości zostały zachowane wnioski z analizy podstawowej: umeklidynium był dominującą technologią medyczną w porównaniu z tiotropium (tj. umeklidynium generował mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne).

Z perspektywy NFZ+pacjent w każdym z wariantów analizy wrażliwości zostały zachowane wnioski z analizy podstawowej: umeklidynium jest technologią opcjonalną opłacalną w porównaniu z tiotropium.

## Wnioski z analizy ekonomicznej

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Incruse® wiąże się z potencjalną redukcją kosztów płatnika publicznego przy uzyskaniu dodatkowych korzyści zdrowotnych w porównaniu do tiotropium w postaci proszku do inhalacji.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Incruse® zwiększy liczbę refundowanych opcji terapeutycznych u chorych na POChP, kwalifikujących się do stosowania długo-działających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA). Pacjenci uzyskają dostęp do skutecznej oraz bezpiecznej technologii medycznej.

## 4. ANALIZA EKONOMICZNA

### 4.1. Cel analizy

Niniejszy raport jest aneksem do analizy ekonomicznej (*Mucha 2015* [36]) przeprowadzonej w celu oceny opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego *Incruse®* (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

Analiza *Mucha 2015* [36] stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego *Incruse®*.

W niniejszym aneksie przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej oparte na wynikach najnowszego badania klinicznego (*Feldman 2016* [37]), wskazujących na wyższość umeklidynium w postaci proszku do inhalacji nad tiotropium w postaci proszku do inhalacji. Najnowsze wyniki badania klinicznego (*Feldman 2016*) zostały poddane ocenie w ramach aneksu do analizy klinicznej [38].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Service Sp. z o. o.*

### 4.2. Problem zdrowotny

#### 4.2.1. POChP – definicja choroby

Według definicji przedstawionej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, przy czym ograniczenie to jest zwykle postępujące i związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów oraz pyłów (w Polsce – najczęściej dymu tytoniowego). W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Zaostrzenia oraz występowanie chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [12].

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 POChP oznaczona jest symbolem J44.8 *Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc* [11, 12].

#### 4.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych (zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i narażenie zawodowe, palenie tytoniu) i osobniczych (czynniki genetyczne) [12,13]. Niemniej nie wszystkie osoby o podobnym narażeniu na szkodliwe

czynniki środowiskowe i/lub dym tytoniowy zachorują na POChP w ciągu życia. Zależy to od czynników genetycznych, jak również prawdopodobnie od długości życia [12].

### 4.2.3. Rozpoznanie POChP

#### **Postępowanie diagnostyczne**

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy podejrzewać u osób powyżej 40 roku życia, które palą papierosy lub były narażone na inne czynniki ryzyka oraz u których występują następujące objawy:

- zadyszka;
- duszność;
- kaszel (często z wykrztuszaniem plwocin) [13].

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań czynnościowych (spirometria, pletyzmografia, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach czy zmniejszenie tolerancji wysiłku na podstawie testu 6-minutowego marszu), badań obrazowych (RTG klatki piersiowej, TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, pulsoksymetria oraz gazometria krwi tętnicznej, posiew plwocin w sytuacjach jego ropnego charakteru, badania w kierunku niedoboru  $\alpha_1$ -antytrypsyny) oraz innych badań (echokardiografia i EKG, które mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby) [12,13].

Podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania jest badanie spirometryczne (jest ono niezbędne do rozpoznania POChP). Badanie to umożliwi również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia [12,13].

#### **Kryteria rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**

Podstawę rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stanowi stwierdzenie nieodwracalnej obturacji oskrzeli w oparciu o przeprowadzone badanie spirometryczne po podaniu krótko działającego środka rozkurczowego. Rozpoznanie POChP zostaje potwierdzone przez wartość wskaźnika FEV<sub>1</sub>/FVC (ang. *forced expiratory volume in one second / forced vital capacity*):

- poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta (zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTChP z 2014 roku);
- <70% (zgodnie z aktualnymi, międzynarodowymi wytycznymi GOLD z 2014 roku) [12].

#### **Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje różnicowanie z:

- astmą (najczęściej) - różnicowanie może być szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy przebiegających ze stałą obturacją oskrzeli lub bardzo małą odwracalnością po leku rozszerzającym oskrzela oraz u chorych, u których na astmę nakładają się objawy POChP;

- innymi chorobami, np. zastoinowa niewydolność serca, rozstżenie oskrzeli, gruźlica płuc, rak płuc, zarostowe zapalenie oskrzeli, mukowiscydoza;
- innymi przyczynami przewlekłego kaszlu [12,13].

#### 4.2.4. Obraz kliniczny POChP

Większość chorych podaje w wywiadzie wieloletnie palenie tytoniu. U osób nigdy niepalących POChP stanowi 10-20% przypadków, częściej są to kobiety.

Do objawów podmiotowych, które są nieswoiste oraz zwykle wykazują niewielkie wahania nasilenia w ciągu dnia i z dnia na dzień należą:

- przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkasztuszanie plwociny, największe po przebudzeniu („poranna toaleta” drzewa oskrzelowego), często utrzymujące się przez cały dzień;
- duszność, zwykle codzienna, początkowo wysiłkowa, nasilająca się z upływem czasu, wreszcie spoczynkowa [13].

Najczęściej występującymi objawami POChP są duszności oraz obniżenie tolerancji wysiłku [16]. Ocenę nasilenia objawów można przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej skali duszności opracowanej przez *Medical Research Council* (mMRC) lub testu wpływu POChP na życie chorego *COPD assessment test* (CAT). W tabeli poniżej omówiono skalę mMRC.

Tabela 1.  
Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. *British Medical Research Council*) [12, 13]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego.
Stopień 1	Duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie.
Stopień 2	Z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie, musi się zatrzymywać dla nabrania tchu.
Stopień 3	Po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu.
Stopień 4	Duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu.

Test CAT pozwala na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [12]. Umożliwia ocenę nie tylko nasilenia duszności, ale również nasilenia kaszlu, odkasztuszania czy innych objawów wpływających na codzienne życie i ograniczenie aktywności chorego na skutek POChP [16]. Ocenie podlegają: kaszel, odkasztuszanie, ucisk w klatce piersiowej, duszność, aktywność, sen i energia do działania. Wynik w CAT <10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów POChP, natomiast wynik ≥10 punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia [12]. W tabeli poniżej przedstawiono test CAT.

Tabela 2.  
Test CAT oceny wpływu POChP na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [12]

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na piętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc wychodząc z domu czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
Suma punktów			
Wynik			

Objawy przedmiotowe również są nieswoiste, a ich występowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz od przewagi zapalenia oskrzeli lub rozedmy. We wczesnym okresie POChP można nie stwierdzić żadnych nieprawidłowości, zwłaszcza w okresie spokojnego oddychania. W zaawansowanej chorobie stwierdza się:

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego, niekiedy świsty i furczenia [13].

W ciężkiej POChP można stwierdzić używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, wydech przez „zasnurowane usta”, a w części przypadków także sinicę centralną. W przypadku rozwiniętego serca płucnego występują objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej. Często, w szczególności w przypadkach z przewagą rozedmy, stwierdza się utratę masy ciała, co ma niekorzystne znaczenie rokownicze [13].

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako ostry incydent, charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia [12].

Zaostrzenia mogą być klasyfikowane na podstawie kryteriów klinicznych (Typ 1-3, na podstawie kryteriów Anthonisena) lub w oparciu o rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej [12]. Zestawienie kryteriów ciężkości zaostrzeń POChP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.  
Klasyfikacja zaostrzeń POChP [12]

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Kryteria Anthonisena	<p>Obecne wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększona duszność</li> <li>• zwiększona objętość wykrztuszanej płwociny</li> <li>• zmiana charakteru płwociny ze śluzowego na ropny</li> </ul>	<p>Spełnione są dwa spośród trzech kryteriów typu 1</p>	<p>Spełnione tylko jedno kryterium typu 1, ale dodatkowo obecny jest przynajmniej jeden z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcja górnych dróg oddechowych w ostatnich 5 dniach</li> <li>• nasilenie świstów lub kaszlu</li> <li>• gorączka bez znanej przyczyny lub</li> <li>• zwiększenie częstości oddechów bądź akcji serca o co najmniej 20% w stosunku do wartości podstawowych dla danego chorego</li> </ul>
Wg zastosowanej interwencji lekarskiej	<p><b>Łagodne zaostrzenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konieczność zmiany dotychczasowego leczenia (głównie zwiększenia dawek krótko działających leków rozszerzających oskrzela)</li> <li>• Brak konieczności zastosowania GKS systemowych lub antybiotyków, bądź hospitalizacji</li> </ul>	<p><b>Umiarkowane zaostrzenie</b></p> <p>Leczenie w warunkach ambulatoryjnych za pomocą GKS systemowych i/lub antybiotyków</p>	<p><b>Ciężkie zaostrzenie</b></p> <p>Konieczność hospitalizacji</p>

Ryzyko wystąpienia zaostrzeń można ocenić w dwojaki sposób: na podstawie spirometrycznej kategorii obturacji według *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2014) oraz na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W tabeli poniżej przedstawiono oba sposoby oceny ryzyka zaostrzeń [na podstawie 16].

Tabela 4.  
Ocena ryzyka zaostrzeń [16]

Spirometryczna kategoria obturacji*	Ryzyko zaostrzeń	Liczba zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy
GOLD 1	Małe	0
GOLD 2		1
GOLD 3	Duże	≥2
GOLD 4		

\* Kategorie POChP według GOLD szerzej opisano w rozdz. 4.2.5

W przypadku niektórych chorych ocena ryzyka zaostrzeń obiema metodami nie będzie się pokrywać (np. kategoria GOLD 2 i przebyte 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku). W takich przypadkach wykorzystywana jest metoda wskazująca na duże ryzyko [16].

#### 4.2.5. Ocena stopnia zaawansowania POChP

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli oceniany jest na podstawie wielkości  $FEV_1$  wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Wartość  $FEV_1$  określana jest na podstawie badania spirometrycznego wykonanego po 20–30 minutach od podania wziewnego krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400µg salbutamolu) [12].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopni nasilenia (zaawansowania) obturacji oskrzeli w POChP, przyjmowaną w wytycznych PTChP 2014, zgodną z zaleceniami GOLD 2014 [12,17].

**Tabela 5.**  
**Stopnie obturacji [12]**

Stopień obturacji oskrzeli	Kryteria spirometryczne
GOLD 1 – postać łagodna	$FEV_1/FVC < 0,7$ ; $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej
GOLD 2 – postać umiarkowana	$FEV_1/FVC < 0,7$ ; $80\% > FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej
GOLD 3 – postać ciężka	$FEV_1/FVC < 0,7$ ; $50\% > FEV_1 \geq 30\%$ wartości należnej
GOLD 4 – postać bardzo ciężka	$FEV_1/FVC < 0,7$ ; $FEV_1 < 30\%$ wartości należnej

W przeszłości (do czasu wydania wytycznych GOLD 2011) nasilenie obturacji łączono bezpośrednio ze stopniem zaawansowania choroby (od postaci łagodnej do bardzo ciężkiej POChP). Obecna klasyfikacja stopni zaawansowania POChP, proponowana przez GOLD (od 2011 roku), uwzględnia – poza nasileniem obturacji – również nasilenie duszności i innych objawów choroby w teście *COPD Assessment Test* (CAT) lub w zmodyfikowanej skali duszności wg *British Medical Research Council* (mMRC) oraz ocenę ryzyka wystąpienia zaostrzenia. Wyróżniono 4 kategorie pacjentów (oznaczonych literami od A do D) – kryteria opisano w tabeli poniżej [17].

**Tabela 6.**  
**Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2014) [17]**

Ryzyko Stopień obturacji oskrzeli wg GOLD	4	<p><b>C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 <b>lub</b> GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli)</li> <li>• <b>i/lub</b> <math>\geq 2</math> zaostrzenia/rok lub <math>\geq 1</math> hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li>• <b>oraz</b> mMRC 0-1 <b>lub</b> CAT <math>&lt; 10</math></li> </ul>	$\geq 2$	Ryzyko Zaostrzenia w wywiadzie
	3	<p><b>D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 <b>lub</b> GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli)</li> <li>• <b>i/lub</b> <math>\geq 2</math> zaostrzenia/rok lub <math>\geq 1</math> hospitalizacja z powodu zaostrzenia</li> <li>• <b>oraz</b> mMRC <math>\geq 2</math> <b>lub</b> CAT <math>\geq 10</math></li> </ul>	1	
2	<p><b>A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li>• <b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok oraz brak hospitalizacji z powodu zaostrzenia</li> <li>• <b>oraz</b> mMRC 0-1 <b>lub</b> CAT <math>&lt; 10</math></li> </ul>	1	0	Ryzyko Zaostrzenia w wywiadzie
1	<p><b>B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 <b>lub</b> GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli)</li> <li>• <b>i/lub</b> 0-1 zaostrzenia/rok oraz brak hospitalizacji z powodu zaostrzenia</li> <li>• <b>oraz</b> mMRC <math>\geq 2</math> <b>lub</b> CAT <math>\geq 10</math></li> </ul>	0	0	
<b>mMRC 0-1 CAT <math>&lt; 10</math></b>		<b>mMRC <math>\geq 2</math> CAT <math>\geq 10</math></b>		
Objawy (mMRC lub CAT)				



Stosowanie opisanych wyżej kategorii zaawansowania POChP zalecane jest również przez PTChP [12]. Kategoria POChP ustalona na podstawie powyższej klasyfikacji w stabilnym okresie choroby nie powinna być zmieniana, także w przypadku uzyskania poprawy pod wpływem uzyskania leczenia [12].

#### **4.2.6. Rokowanie, naturalny przebieg i następstwa POChP**

##### **Rokowanie w POChP**

POChP jest chorobą postępującą. W zależności od nasilenia obturacji oskrzeli 5-letnie przeżycie jest podobne jak w populacji ogólnej ( $FEV_1 \geq 50\%$  wartości należnej) lub wynosi od 40%-60% (przy  $FEV_1$  równym 0,75-1,25 l) do 30%-40% (przy  $FEV_1 < 0,75$  l). Rokowanie pogarszają współistniejące choroby serca, niska masa ciała, spoczynkowa tachykardia, hiperkapnia oraz hipoksemia. Natomiast u pacjentów z ostrymi zaostrzeniami, wymagającymi hospitalizacji dodatkowe czynniki ryzyka stanowią: zaawansowany wiek chorych, wyższe wartości  $PaCO_2$  oraz konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów. Ryzyko zgonu w POChP maleje u pacjentów, którzy zaprzestali palenia tytoniu. W schorzeniu tym zgony zazwyczaj spowodowane są przez ostrą niewydolność oddechową, zapalenie płuc, raka płuca lub zatorowość płucną [19].

##### **Naturalny przebieg choroby**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem, które może trwać kilkadziesiąt lat [16]. Jest chorobą postępującą, szczególnie w przypadkach, kiedy nie zostanie wyeliminowana ekspozycja na czynnik narażenia, uszkadzający płuca (przede wszystkim palenie tytoniu) [13].

Progresja POChP jest oceniana na podstawie szybkości rocznego ubytku  $FEV_1$ , który u zdrowej osoby wynosi 20-30 ml (i zaczyna się ujawniać pomiędzy 20 a 30 rokiem życia). U poszczególnych chorych dynamika ubytku  $FEV_1$  może być zróżnicowana [13]. W większości przypadków chorych na POChP roczny ubytek  $FEV_1$  wynosi powyżej 40 ml, a u niektórych może wynosić nawet >100 ml/rok [12].

Przyspieszenie rocznego tempa spadku  $FEV_1$  zależy od takich czynników jak: nadprodukcja śluzu, częstość czy długość trwania zaostrzeń choroby. Zwykle po obniżeniu się  $FEV_1$  do około 50-60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych [12].

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- u chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku); odbywa się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej; chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania;
- u chorych z obniżonym napędem oddechowym dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej

duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności serca [12].

### **Następstwa POChP**

W raporcie Agencji Oceny Technologii Medycznych wymieniono następujące następstwa POChP, na podstawie opinii polskich specjalistów:

- przedwczesny zgon,
- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa),
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej [20].

Ponadto, chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc nie powinni pracować w warunkach ekspozycji na pyłowe i gazowe zanieczyszczenia powietrza. Zdolność do pracy fizycznej oraz zajęć rekreacyjnych może być ograniczona przez duszność wysiłkową, niemniej jednak zaleca się ogólnie usprawniające ćwiczenia fizyczne. Uprawianie sportu we wczesnych stadiach choroby jest możliwe i może przynieść korzystne efekty [13].

### **4.2.7. Epidemiologia POChP**

#### **Chorobowość**

Liczba chorych na POChP w Polsce może kształtować się na poziomie 1,3 mln do 2,8 mln osób [18].

#### **Umieralność**

Umieralność z powodu POChP w populacji europejskiej ogółem szacuje się na 18/100 000 mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany według wieku). Niemniej obserwuje się znaczne wahania wartości tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi krajami, przy skąpych danych pochodzących z państw Europy Wschodniej. Według danych WHO z 1997 POChP stanowiła przyczynę zgonu około 4,1% mężczyzn i 2,4% kobiet w Europie [15]. Wskaźnik umieralności podawany dla Polski przez ERS, za danymi WHO z 2011 roku, wynosi 16,3/100 tysięcy [15], a wskaźnik podawany przez PTChP – 21/100 tysięcy, przy czym w ciągu ostatnich 30 lat notowano tendencję wzrostową [12]. Prognozuje się wzrost umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [13]. Podawane wskaźniki zgonów mogą być niedoszacowane, ponieważ w znacznej części przypadków jako główna przyczyna zgonu zgłaszane są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze lub rak płuca [12].

#### 4.2.8. Leczenie POChP

##### Zasady ogólne

Podstawowym celem leczenia POChP jest: spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego; zapobieganie i leczenie zaostrzeń oraz powikłań choroby [12].

Rozwinięta postać POChP nie może zostać wyleczona i niezbędne jest zastosowanie przewlekłego leczenia do końca życia. Leczenie w POChP ustala się na podstawie klasyfikacji zaawansowania (ciężkości choroby) i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu;
- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe:
  - leczenie farmakologiczne;
  - leczenie (domowe) tlenem;
  - wspomaganie wentylacji;
- leczenie operacyjne [13,16].

Leczenie łagodzi objawy choroby, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny ubytek FEV<sub>1</sub>. W ten sposób, poprawie ulega jakość życia i spowolnieniu ulega postęp choroby [12].

Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia [13].

##### Wytyczne praktyki klinicznej

Zalecenia PTChP dla leków stosowanych w początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferencją (przyjęto kolejność alfabetyczną) [12].

**Tabela 7.**  
**Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku\* [12]**

Kategoria POChP	Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje – stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z kolumny 1 lub 2)
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA doraźnie</li> <li>lub</li> <li>• SAMA doraźnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA</li> <li>lub</li> <li>• LAMA</li> <li>lub</li> <li>• SABA i SAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teofilina</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA</li> <li>lub</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA i LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA i/lub SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA + wGKS</li> <li>lub</li> <li>• LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LABA i LAMA</li> <li>lub</li> <li>• LAMA i PDE4-inh.</li> <li>lub</li> <li>• LABA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABA i/lub SAMA</li> <li>• teofilina</li> </ul>

Kategoria POChP	Pierwszy wybór terapii (opcje)	Drugi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje – stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z kolumny 1. lub 2.)
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA + wGKS <i>i/lub</i></li> <li>LAMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LABA + wGKS i LAMA <i>lub</i></li> <li>LABA + wGKS i PDE4-inh. <i>lub</i></li> <li>LABA i LAMA <i>lub</i></li> <li>LAMA i PDE4-inh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>karbocysteina</li> <li>SABA <i>i/lub</i> SAMA</li> <li>teofilina</li> </ul>

\* Leki dla każdej kategorii wymieniono w porządku alfabetycznym, a nie w kolejności preferencji. SABA – fenoterol, salbutamol; LABA – formoterol, salmeterol, indakaterol; SAMA – bromiek ipratropium; LAMA – tiotropium, glikopironium (oraz umeklidynium); wziewny GKS – budezonid, flutykazon, beklometazon; inhibitor fosfodiesterazy 4 – roflumilast.

Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w poszczególnych kategoriach diagnostycznych zestawiono w tabeli poniżej [12].

**Tabela 8.**  
Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [12]

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (SABA lub SAMA).</li> <li>Można stosować kombinację leków krótko działających (SABA + SAMA) lub jeden z leków długo działających (LAMA lub LABA)</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Począwszy od tej kategorii leczenie objawowe powinno być regularne.</li> <li>Długo działające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótko działające.</li> <li>Zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> <li>cholinolityk długo działający (LAMA) 1 raz na dobę 1 dawka (glikopironium, tiotropium) lub 2 razy na dobę jedna dawka (aklidynium)</li> <li>albo</li> <li><math>\beta</math>2-agonistę długo działającego (LABA) 2 razy na dobę 1 dawka lub ultra długo działającego (uLABA) 1 raz na dobę 1 dawka.</li> </ul> </li> <li>Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego.</li> <li>Można zastosować jednocześnie LAMA + LABA lub uLABA.</li> <li>W razie braku dostępności leków długo działających można stosować wziewne leki krótko działające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>W tej kategorii choroby zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela i zmniejszających częstość zaostrzeń skuteczniej od innych.</li> <li>Terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub wziewny glikokortykosteroid z LABA.</li> <li>Jeżeli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru).</li> <li>U chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA.</li> <li>Alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długo działające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne.</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest terapia skojarzona: LABA + wziewny glikokortykosteroid lub monoterapia LAMA.</li> <li>Są również dowody na wysoką skuteczność terapii trójlekowej (wGKS + LABA + LAMA) w tej kategorii chorych.</li> <li>Jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długo działających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych GKS oraz roflumilastu.</li> <li>Leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie SABA, SAMA, teofiliny i mukolityków.</li> </ul>

Zalecenia PTChP nie zawierają rekomendacji dotyczącej preferencji określonych substancji czynnych z grup LABA i wGKS, ani stosowania określonych produktów leczniczych.

Zagraniczne wytyczne leczenia POChP nie odbiegają znacząco od wytycznych PTChP (szczegóły wytycznych zagranicznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5]).

### 4.3. Problem decyzyjny

#### 4.3.1. Populacja – populacja chorych na POChP

Populację docelową niniejszej analizy ekonomicznej stanowili dorośli chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Populacja jest w pełni zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Incruse® [6].

#### 4.3.2. Interwencja

W analizie ekonomicznej interwencją był produkt leczniczy Incruse®; substancja czynna: umeklidynium; grupa ATC: R03BB07; grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne.

W analizie ekonomicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako UMEC (umeklidynium).

**Tabela 9.**  
Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Incruse®

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Incruse® 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony
Substancja czynna	Bromek umeklidyniowy
Numer pozwolenia EMA	EU/1/14/922/002
Kod EAN	5909991108953
Postać farmaceutyczna, postać leku	Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji) Biały proszek w szarym inhalatorze (Elipta) z jasnozieloną osłoną ustnika i licznikiem dawek
Zawartość opakowania	Inhalator Elipta z szarą obudową, jasnozieloną pokrywą ustnika i licznikiem dawek. Opakowanie (zasobnik) inhalatora jest zamknięte zdzieralną pokrywą foliową i zawiera saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć, aby zmniejszyć wilgotność w opakowaniu. Substancja czynna występuje w postaci białego proszku, umieszczonego w blistrze wewnątrz inhalatora. Każdy inhalator zawiera 30 dawek.  Każda pojedyncza inhalacja zapewnia dostarczenie dawki (dawka opuszczająca ustnik inhalatora) zawierającej 55 mikrogramów umeklidynium (co odpowiada 65 mikrogramom umeklidyniowego bromku). Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 62,5 mikrograma umeklidynium (odpowiednik 74,2 mikrograma umeklidyniowego bromku).
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki przeciwcholinergiczne
Kod ATC	R03BB07
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	28.04.2014 r.

Informacje	Dane
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	-

Tabela sporządzona na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Incruse [6].

Numer procedury EMA na podstawie [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_All\\_Authorised\\_presentations/human/002809/WC500167433.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002809/WC500167433.pdf) (data dostępu 04.02.2016 r.)

Kod EAN na podstawie <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30743> (data dostępu 04.02.2016 r.)

#### 4.3.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego **Incruse®**

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego **Incruse®**.

**Tabela 10.**  
**Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego **Incruse®****

Składowa wnioskowanych warunków	Opis składowej
Nazwa produktu leczniczego	Incruse 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony
Kod EAN	5909991108953
Dawka i postać farmaceutyczna	umeklidynium w dawce 55 µg; proszek do inhalacji, podzielony; biały proszek w szarym inhalatorze (Ellipta®) z jasnozieloną osłoną ustnika i licznikiem dawek
Wielkość opakowania jednostkowego	1 inhalator zawierający 30 dawek
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań; zarejestrowane wskazanie: Incruse® jest wskazany do podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzelą w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) [6]
Cena zbytu netto	██████████
Założenia dotyczące grup limitowych	włączenie do grupy limitowej 201.2., <i>Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe</i>
Cena detaliczna <sup>1</sup>	██████████
Limit finansowania <sup>1</sup>	██████████
Poziom odpłatności <sup>1</sup>	30% do wysokości limitu
Instrument dzielenia ryzyka	██████████

<sup>1</sup> na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [1] oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (szczegóły przedstawiono w analizie wpływu na budżet *Pawlik 2015* [18]).

Zgodnie z przewidywaniami podmiotu odpowiedzialnego za produkt leczniczy **Incruse®**, prognozowany termin wprowadzenia refundacji produktu leczniczego **Incruse®** to 01.05.2016 r. [18]

#### 4.3.4. Technologia opcjonalna (komparator)

Niniejszy aneks do analizy ekonomicznej oparty został na nowych dowodach naukowych dotyczących porównania umeklidynium vs tiotropium, w związku z czym w niniejszym aneksie, jako technologię opcjonalną przyjęto tiotropium.

W analizie *Mucha 2015* [36], mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu POChP oraz opinie polskich ekspertów klinicznych, jako komparatory dla ocenianej interwencji wybrano:

- tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (produkt leczniczy Spiriva®);  
produkt leczniczy Spiriva® Respimat® nie jest technologią opcjonalną w związku z odmienną postacią (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) w odniesieniu do postaci wnioskowanego produktu leczniczego Incruse® (proszek do inhalacji);

We wskazaniu, w ramach którego produkt leczniczy Incruse® ubiega się o refundację, jest aktualnie refundowany produkt leczniczy Spiriva®, tworzący grupę limitową 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe* [24]. Aktualnie produkt leczniczy Spiriva® jest refundowany przy dwóch poziomach odpłatności [24]:

- 30% do wysokości limitu; dotyczy zakresu wskazań „*We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*”;
- ryczałt; dotyczy wskazania „*Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową*”.

Dla produktu leczniczego Incruse® wnioskuje się o objęcie refundacją we wskazaniu: „*We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*”, tj. we wskazaniu (za charakterystyką produktu leczniczego) podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [6]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, produkt leczniczy Incruse® kwalifikuje się również do stosowania we wskazaniu „*Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową*”. W badaniu klinicznym *Feldman 2016* włączonym do aneksu do analizy klinicznej u 44% pacjentów wartość wskaźnika FEV1 była niższa od 50% [38], wobec czego stosowanie umeklidynium podawanego w postaci proszku do inhalacji (co odpowiada produktowi leczniczemu Incruse®) dotyczy również wskazania zacytowanego w niniejszym zdaniu.

- glikopironium w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej (produkt leczniczy Seebri® Breezhaler®).

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów uwzględnionych w analizie *Mucha 2015* przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

#### 4.3.5. Forma prezentacji wyników końcowych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, w związku z czym wynikiem końcowym analizy był koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

### 4.4. Metodyka analizy ekonomicznej

#### 4.4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] przewidywane są trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

1. na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju);
2. na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce;
3. na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki (dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa) uprzednio opracowanego aneksu do analizy klinicznej [38]. Natomiast analiza kosztów oraz modelowanie zostały przeprowadzone przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

#### 4.4.2. Technika analityczna

W aneksie do analizy klinicznej wykazano, że UMEC (umeklidynium) jest technologią medyczną skuteczniejszą oraz równie bezpieczną w porównaniu z TIO (tiotropium) [38].

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była różnica w średniej końcowej wartości  $FEV_1$  *trough* stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść UMEC. Wartość  $FEV_1$  jest jednym z podstawowych parametrów determinujących wyznaczenie kategorii ciężkości POChP, który to stan determinuje jakość życia oraz koszty leczenia [12]. W związku z powyższym na potrzeby niniejszego aneksu przeprowadzono modelowanie przebiegu POChP, a wyniki modelowania przedstawiono w formie analizy koszty-użyteczność.

W związku z wybraną techniką analityczną, na niniejszą analizę ekonomiczną składają się:

- zestawienie wyników zdrowotnych, przeprowadzone w oparciu o wyniki aneksu do analizy klinicznej [38]; (składowa analizy ekonomicznej zgodna z §5 ust. 2 pkt 1. lit b Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych (UMEC, TIO) w przyjętym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta; (składowa zgodna z §5 ust. 2 pkt 1. lit a Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);



- analiza kosztów-użyteczności, tj. oszacowanie kosztu zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w okresie przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta) (składowa zgodna z §5 ust. 2 pkt 2. lit a Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- analiza progowa, tj. oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej (UMEC), przy której koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy progowi opłacalności (składowa zgodna z §5 ust. 2 pkt 3. lit a Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- analiza wrażliwości, tj. oszacowanie kosztu zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz progowej ceny zbytu netto przy zdefiniowanych zakresach wartości danych wejściowych do analizy ekonomicznej; (składowa zgodna z §5 ust. 9 oraz §5 ust. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (składowa zgodna z §5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]).

#### 4.4.3. Model

Model (dokument elektroniczny, umożliwiający przeprowadzenie oraz modyfikację wszystkich obliczeń), został wykonany w oprogramowaniu Microsoft® Office Excel® 2013.

Model posłużył przeprowadzeniu symulacji przebiegu POChP w zależności od zastosowanej technologii medycznej.

Przewidywane są trzy metody weryfikacji modelu:

- walidacja wewnętrzna modelu: służy zbadaniu poprawności konstrukcji modelu oraz obliczeń przeprowadzonych w modelu;
- walidacja konwergencji modelu: służy porównaniu wyników modelowania z wynikami modelowania z innych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania wnioskowanej technologii medycznej;
- walidacja zewnętrzna modelu: służy odniesieniu wyników modelowania do bezpośrednich dowodów empirycznych w zakresie kosztów, skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie poprawności formuł w modelu;

- analizę wyników analizy wrażliwości; w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach wejściowych do modelu; wyniki analizy wrażliwości oceniono pod kątem oczekiwanych zmian wyników przy zmianie poszczególnych wartości wejściowych do modelu (np. przy uwzględnieniu mniejszych wartości użyteczności, uzyskano oczekiwaną mniejszą liczbę lat życia skorygowanych o jakość); w ramach analizy wrażliwości (której wyniki przedstawiono w rozdziale 4.10.2, str. 49.) uzyskano wyniki zgodne z oczekiwanymi zmianami.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania UMEC (*SMC 2014* [7], *PBAC 2014* [10], *Ismaila 2014* [8]). Opracowania *SMC 2014* oraz *PBAC 2014* przedstawiały wyniki analiz minimalizacji kosztów bez uwzględnienia wyników zdrowotnych (co wynikało z przyjętych braków różnic w skuteczności w oparciu o porównanie pośrednie UMEC vs TIO poprzez wspólny komparator placebo), w związku z czym nie jest możliwe zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami rzeczonych opracowań. W abstrakcie konferencyjnym *Ismaila 2014* opisano wyniki przeprowadzonej analizy koszty-użyteczność. W ramach *Ismaila 2014* wykorzystano wyniki porównania pośredniego UMEC vs TIO, jednak nie podano informacji o komparatorze, stanowiącym wspólną podstawę referencji. W ramach prezentacji wyników podano, że różnica w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (pomiędzy UMEC i TIO) wyniosła 0,0009 QALY, podczas gdy w niniejszej analizie ekonomicznej różnica wyniosła 0,1 QALY. Różnica wynika przede wszystkim z różnic w przyjętych skutecznościach: w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego UMEC vs TIO, podczas gdy w ramach *Ismaila 2014* uwzględniono wyniki porównania pośredniego. Różnice mogły też wynikać z uwzględnienia innych użyteczności (nie podano informacji o użytecznościach przyjętych w ramach *Ismaila 2014*) oraz innych założeniach dotyczących modelowania (długości horyzontu czasowego, stanów zdrowia uwzględnionych w modelu; publikacja *Ismaila 2014* ma formę abstraktu konferencyjnego, w związku z czym opis metodologii jest bardzo skromny). W związku z powyższym porównywanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy *Ismaila 2014* jest bardzo utrudnione.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [5, 38].

#### 4.4.4. Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta); perspektywa NFZ+pacjent.



Przyjęta perspektywa ekonomiczna jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi AOTMIT [4].

#### **4.4.5. Horyzont czasowy**

Jako horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej należy przyjąć „perspektywę czasową, w której szacowane są wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami” (zgodnie §3 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]).

Produkt leczniczy Incruse® jest wskazany w terapii podtrzymującej rozszerzającej oskrzela w celu złagodzenia objawów POChP. W analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do maksymalnie 100. roku życia lub zgonu przed osiągnięciem 100. roku życia) ze względu na przewlekły charakter choroby; jest to perspektywa czasowa pozwalająca na odzwierciedlenie istotnych różnic w zakresie kosztów.

Przyjęty dożywotni horyzont czasowy jest zgodny z §3 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3].

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla horyzontu równego 1 rok.

#### **4.4.6. Dyskontowanie**

Z uwagi na przyjęty dożywotni horyzont czasowy, zastosowano stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5% w skali roku oraz stopę na poziomie 3,5% w skali roku dla efektów zdrowotnych. Wartości te są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3].

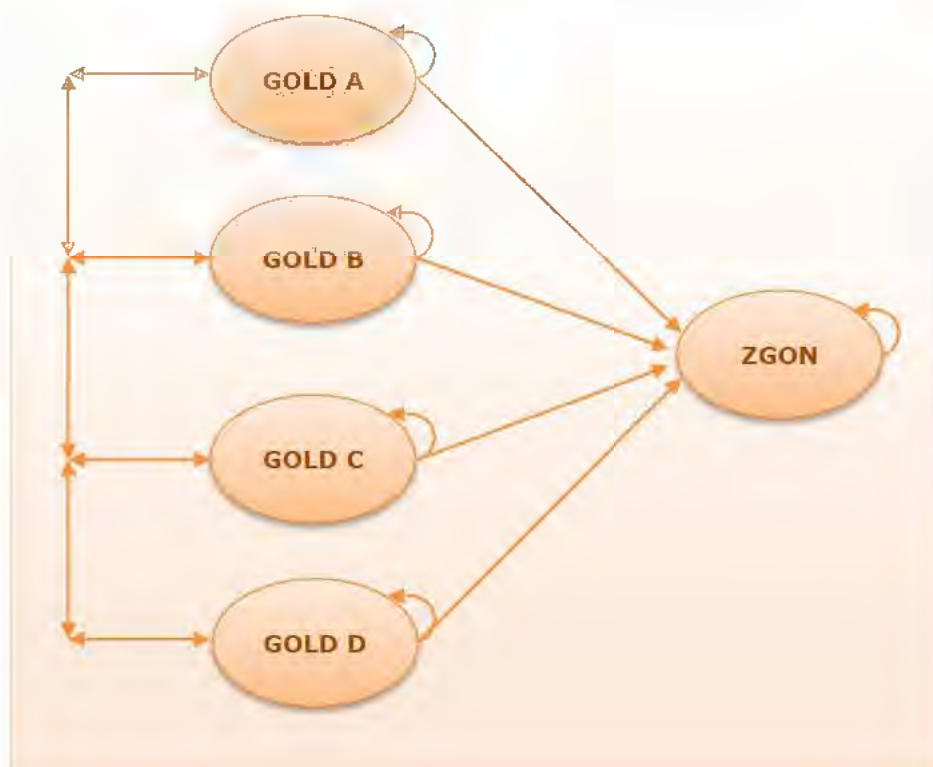
### **4.5. Model**

#### **4.5.1. Opis i założenia modelu**

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, kierując się przewlekłym charakterem POChP. Z uwagi na stosunkowo krótki horyzont badania włączanego do analizy klinicznej – 12 tygodni, zachodziła konieczność modelowania przebiegu choroby w celu ekstrapolacji wyników badań.

Skonstruowano model markowa, uwzględniający pięć możliwych stanów pacjenta z POChP: GOLD A, GOLD B, GOLD C, GOLD D oraz zgon. Uwzględniono wszystkie stany odpowiadające możliwemu przebiegowi POChP. Poniżej przedstawiono schemat przebiegu choroby.

Wykres 1.  
Schemat modelowania przebiegu POChP



Powyższy schemat dla większej przejrzystości przedstawia możliwość przejścia pomiędzy dowolnymi stadiami choroby, w tym powrót do lepszego stanu zdrowia (np. ze stanu GOLD D do GOLD A), jednak z uwagi na wytyczne leczenia POChP [12] przejścia takie nie są możliwe w wariantcie podstawowym analizy, co wyjaśniono w dalszej części niniejszego rozdziału.

Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące, tj. zmiany stanów modelu możliwe są co trzy miesiące.

Zgodnie z wytycznymi *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* opisanymi w rozdziale 4.2.5 klasyfikacji chorych na POChP dokonuje się biorąc pod uwagę ocenę stopnia obturacji płuc - parametr  $FEV_1$  (lub liczbę przebytych zaostrzeń w ostatnim roku) oraz ocenę symptomów (przy pomocy kwestionariusza mMRC lub CAT). W modelu, kierując się dostępnymi danymi, przejście pomiędzy poszczególnymi stanami uzależniono od poziomu wartości należącej  $FEV_1$  oraz wyników oceny objawów według kwestionariusza CAT.

Zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi diagnozowania oraz leczenia POChP, przyjęto, że w modelu nie będzie ulegała poprawie kategoria zaawansowania choroby ustalona w stabilnym okresie nawet po uzyskaniu poprawy pod wpływem stosowania leczenia [12]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, iż rzeczona zmiana będzie mogła mieć miejsce w modelu.

Obliczenia w modelu przeprowadzono w formie symulacji przebiegu leczenia 1 000 pacjentów, kwalifikujących się do leczenia umeklidynium.

Dla każdego pacjenta (spośród 1 000 pacjentów) modelowanie przebiegu leczenia rozpoczynało się od przypisania charakterystyki wyjściowej (płeć, wiek, wzrost, początkowa kategoria zaawansowania choroby według GOLD, wartość wyjściowa FEV<sub>1</sub>, ocena objawów CAT; szczegóły dotyczące wartości parametrów tworzących charakterystykę wyjściową przedstawia Tabela 25, str. 42). Pacjent o wylosowanej charakterystyce wyjściowej zostaje skopiowany, dzięki czemu przeprowadzone zostaje modelowanie przebiegu choroby dwóch pacjentów o identycznych charakterystykach wyjściowych, z tym, że jeden pacjent będzie leczony umeklidynium, natomiast drugi otrzymywać będzie tiotropium. Po trzech miesiącach (tj. na początku drugiego cyklu modelu) zaktualizowaniu w modelu podlegają wartości parametrów modelu dotyczące wieku, wartości FEV<sub>1</sub> oraz oceny objawów duszności według kategorii CAT (wartość FEV<sub>1</sub> zostaje zmodyfikowana zgodnie z wynikami badania *Feldman 2016*). W zależności od procentu należnej wartości FEV<sub>1</sub>, oceny objawów duszności według kategorii CAT oraz aktualnej kategorii GOLD, pacjent zostaje przypisany do odpowiedniej kategorii zaawansowania według klasyfikacji GOLD (zobacz Tabela 19, str. 33.) Na początku trzeciego cyklu modelu (oraz na początku każdego z cykli następujących po nim) aktualizacji podlegają wartości parametrów modelu dotyczących wieku, wartości FEV<sub>1</sub> oraz oceny objawów duszności według kategorii CAT (wartość FEV<sub>1</sub> zostaje zmodyfikowana zgodnie ze spadkiem naturalnym wartości FEV<sub>1</sub> w populacji ogólnej), następnie w zależności od procentu należnej wartości FEV<sub>1</sub>, oceny objawów duszności według kategorii CAT oraz aktualnej kategorii GOLD, pacjent zostaje przypisany do odpowiedniej kategorii zaawansowania według klasyfikacji GOLD.

W każdym cyklu modelu możliwy jest również zgon pacjenta z powodu POChP lub z innych przyczyn. Zgon pacjenta jest równoznaczny z zakończeniem symulacji przebiegu POChP u danego pacjenta.

Pacjent przebywając w danym stanie generuje koszty oraz efekty zdrowotne (0,25 roku życia skorygowanego o jakość) przypisane do danego stanu zdrowia. Jako wynik końcowy symulacji przebiegu choroby u danego jednego pacjenta stosującego umeklidynium/tiotropium, zsumowane zostają koszty oraz efekty zdrowotne ze wszystkich cykli modelu przy stosowaniu umeklidynium/tiotropium. Jako wynik końcowy symulacji przebiegu choroby u 1 000 pacjentów stosujących umeklidynium/tiotropium, uwzględniona została średnia arytmetyczna z 1 000 symulacji kosztów oraz wyników dla pojedynczych pacjentów stosujących umeklidynium/tiotropium.

W modelu charakterystyka wyjściowa, wyniki leczenia oraz prawdopodobieństwo zgonu ustalone są w drodze losowania z wykorzystaniem rozkładów prawdopodobieństwa wyznaczonych dla poszczególnych parametrów. Model zawiera generator liczb losowych zapisany w języku programowania VBA (*Visual Basic for Applications*). Wartości losowe przedstawione są w modelu w arkuszu „Generator liczb losowych”. W arkuszu „Generator liczb losowych” istnieje możliwość wyboru jednej z dwóch opcji generowania liczb losowych:

- opcja 1. zapewniająca, że w każdym wariancie analizy losowane będą ciągi liczb losowych identyczne z ciągiem liczb losowych wygenerowanych w analizie podstawowej (np. niezależnie od wariantu analizy, losowe prawdopodobieństwo zgonu w 10. cyklu modelu wynosić będzie 4%);

- opcja 2. pozwalająca generować inny ciąg liczb losowych dla każdego wariantu analizy (np. prawdopodobieństwo zgonu w 10. cyklu modelu będzie inne dla każdego kolejnego przeprowadzenia obliczeń).

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z zastosowaniem opcji 1. Opcja 1. pozwala na zestawienie ze sobą wyników analizy podstawowej i wyników analizy wrażliwości. Zastosowanie opcji 2. sprawiłoby, że przy każdej symulacji zmiana uległyby zarówno wynikowe koszty, jak i wyniki zdrowotne. Np. modyfikując wartość parametru kosztowego, w modelu uzyskano by zmianę nie tylko kosztów lecz również i wyników zdrowotnych (gdyż w każdej symulacji losowane byłyby inne wartości wpływające na wyniki zdrowotne), co sprawiłoby, że porównanie wyników analizy klinicznej z wynikami analizy podstawowej nie miałyby sensu.

#### 4.5.2. Wartość należna FEV<sub>1</sub>

Aby wyszukać dane dotyczące wartości należnej FEV<sub>1</sub> przeprowadzono niesystematyczne przeszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej *Google* oraz w bazie PubMed. Informacje dotyczące wartości należnych FEV<sub>1</sub> odnaleziono w 7 publikacjach przedstawiających wyniki dotyczące pomiarów w populacji zdrowej [43,44,45,46,47,48,49]. W analizie ekonomicznej wyłączono publikacje dotyczące kontynentów innych niż Europa [44,46,47,48,49]. Do pozostałych dwóch badań włączono populację ludzi zdrowych, niepalących oraz bez objawów ze strony układu oddechowego, którzy zamieszkują kontynent europejski badanie *Falschetti 2004* (grupa 6 053 badanych w Anglii [43]) oraz badanie *Brändli 1996* (grupa 157 badanych w Szwajcarii [45]).

W modelu uwzględniono wyniki badania *Falschetti 2004*. Jest to badanie przeprowadzone wśród większej liczby badanych. Równanie matematyczne określające naturalne tempo pogarszania się czynności płuc, w zakresie wartości FEV<sub>1</sub>, przedstawione w badaniu *Falschetti 2004* [43] miało następującą postać:

$$\text{należna wartość FEV}_1 = \exp ( w_0 + w_1 \times \text{wiek} + w_2 \times \text{wiek}^2 + w_3 \times \ln(\text{wzrost}) )$$

gdzie  $w_0, w_1, w_2, w_3$  są współczynnikami wyznaczonymi w ramach analizy regresji (zobacz Tabela 11), wiek wyrażony jest w latach, natomiast wzrost wyrażony jest w centymetrach.

**Tabela 11**  
Współczynniki regresji: obliczenie należnej wartości FEV<sub>1</sub>

Płeć	Wartości współczynników regresji (na podstawie publikacji <i>Falschetti 2004</i> [43])			
	$w_0$	$w_1$	$w_2$	$w_3$
mężczyźni	-9,37674	0,00183	-0,00011	2,10839
kobiety	-8,49717	0,00422	-0,00015	1,90019

#### 4.5.3. Skuteczność terapii oraz naturalna progresja FEV<sub>1</sub>

Naturalną progresję choroby w postaci pomniejszania się wartości FEV<sub>1</sub> wyznaczono w oparciu o równanie z publikacji *Falchetti 2004* [43]. Wartość FEV<sub>1</sub> w mililitrach pacjenta w danym cyklu ulega pomniejszeniu o taką wartość, o jaką uległa pomniejszeniu wartość należąca względem poprzedniego cyklu. Na przykład dla pacjenta w wieku 64 lata do 99 roku życia oznacza to średni roczny spadek FEV<sub>1</sub> u mężczyzn (176 cm wzrostu) wynoszący około 40,33 ml, natomiast u kobiet (164 cm wzrostu) oznacza spadek o 33,86 ml, co pokrywa się z przytoczonymi danymi dotyczącymi progresji choroby w rozdziale 4.2.6.

Powyżej opisany mechanizm stosowany jest po drugim cyklu modelu. W pierwszym cyklu pacjentowi przypisywana jest początkowa wartość FEV<sub>1</sub> (patrz podrozdział 4.5.5), natomiast w kolejnym cyklu jest ona korygowana o efekt leczenia. Poniższa tabela prezentuje dane dotyczące skuteczności przedstawionych w ramach aneksu do analizy klinicznej.

**Tabela 12**  
Dane dotyczące skuteczności terapii wyrażonej w różnicy parametru FEV<sub>1</sub> *trough*.

Wartość FEV <sub>1</sub> <i>trough</i>			
Interwencja	N	Średnia zmiana (SE) [ml]	Różnica średnich zmian po zakończeniu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej [ml] (95% CI), p
UMEC			
TIO			

Na podstawie powyższych wartości w cyklu losowana jest wartość efektu terapeutycznego parametr FEV<sub>1</sub> (z rozkładu normalnego) zgodnie z poniższą tabelą:

**Tabela 13.**  
Parametry rozkładu skuteczności terapii wyrażonej jako FEV<sub>1</sub> *trough* przyjęte w modelu.

Wartość FEV <sub>1</sub> <i>trough</i>			
Interwencja	Rozkład	Średnia zmiana ( $\mu$ ) [litr]	Odchylenie standardowe* ( $\sigma$ ) [litr]
UMEC	Normalny ( $\mu, \sigma$ )		
TIO	Normalny ( $\mu, \sigma$ )		

\* Odchylenie standardowe zostało oszacowane korzystając z formuły  $\sigma = SE \cdot \sqrt{n}$ , gdzie n oznacza liczebność próbek.

#### 4.5.4. Kwestionariusz COPD Assessment Test (CAT)

W ramach niesystematycznego (PubMed oraz wyszukiwarka internetowa *Google*) wyszukiwania danych dotyczących związku wyników testów CAT ze stanami GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4, określającymi stopień obturacji oskrzeli chorych na POChP odnaleziono dwie publikacje *Ghobadi 2012*

[34], *Draman 2013* [35]. Oba badania przedstawiają wartości średnie wyniku testu CAT dla pacjentów z poszczególnymi stopniami GOLD 1-4.

**Tabela 14.**  
Wartości średnie według kwestionariusza CAT dla stanów GOLD 1-4.

Badanie	Średnia wartość według kwestionariusza CAT (w nawiasach podano odchylenie standardowe)			
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
<i>Draman 2013</i>	10,43 (3,91)	15,29 (7,05)	16,5 (6,91)	20,71 (7,28)
<i>Ghobadi 2012</i>	14,55	21,08	25,09	28,4

W badaniu *Ghobadi 2012* [34] nie podano standardowego odchylenia, natomiast stwierdzono, że poziom FEV<sub>1</sub> jest skorelowany z wynikiem testu CAT na poziomie -0,55.

Dla celów symulowania zmienności natężenia symptomów wyrażonych jako wartość testu CAT wykorzystano dane z badania *Draman 2013* [35]. W każdym cyklu modelu w oparciu o ustaloną wartość FEV<sub>1</sub>, a zatem o stopień GOLD 1-4, losowana jest wartość CAT z rozkładu normalnego ze średnią i odchyleniem standardowym odpowiednim do stanu GOLD 1-4, przy czym po pierwszym cyklu modelu, wartość średnia skorygowana jest o efekt leczenia. W aneksie do analizy klinicznej [38] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy oceny symptomów przy użyciu kwestionariusza CAT, dlatego uwzględniając efekt leczenia, przyjęto uśrednioną wartość z ramion UMEC i TIO zmiany wyników CAT. Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej oraz średnią wartość zmiany CAT uwzględnioną w modelu.

**Tabela 15.**  
Różnice średnich zmian w zakresie ogólnej oceny objawów choroby wg testu CAT po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; UMEC vs TIO (*Feldman 2016*)

Badanie	I	N	Średnia zmiana (SE)	Różnica średnich zmian [pkt] (95% CI), p
<i>Feldman 2016 (II A)</i>	UMEC	■	■	■
	TIO	■	■	

**Tabela 16.**  
Średnia zmiana wartości kwestionariusza CAT po 3 miesiąca wykorzystana w modelu; UMEC vs TIO

Badanie	I	N	Średnia zmiana (SE)	Średnia zmiana*
<i>Feldman 2016 (II A)</i>	UMEC	■	■	■
	TIO	■	■	

\*Obliczenia własne metodą metaanalizy z modelem efektów stałych (ocena heterogeniczności: ■).



W poniższej tabeli zestawiono parametry rozkładów jakie przyjęto w modelu do losowania wartości kwestionariusza CAT.

**Tabela 17.**  
**Parametry rozkładów wyników kwestionariusza CAT dla stanów GOLD 1-4.**

Cykl modelu	Średnia CAT (odchylenie standardowe)			
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
Cykl pierwszy	10,43 (3,91)	15,29 (7,05)	16,5 (6,91)	20,71 (7,28)
Cykle pozostałe	■ (3,91)	■ (7,05)	■ (6,91)	■ (7,28)

#### 4.5.5. Inicjalny stan GOLD. Wartość początkowa FEV<sub>1</sub> oraz CAT.

Poniższa tabela przedstawia dane udostępnione przez wnioskodawcę dotyczące wyjściowego rozkładu pacjentów, w badaniu *Feldman 2016* włączonym do analizy klinicznej, według klasyfikacji GOLD A-D z użyciem kwestionariusza CAT.

**Tabela 18.**  
**Odsetki pacjentów według klasyfikacji GOLD A-D włączonych do badania *Feldman 2016* [37]**

Rodzaj kwestionariusza użytego przy klasyfikacji	Odsetki pacjentów (liczba pacjentów)			
	GOLD A	GOLD B	GOLD C	GOLD D
mMRC	■	■	■	■
CAT	■	■	■	■

Powyższe odsetki (dla stanów GOLD klasyfikowanych według oceny symptomów kwestionariuszem CAT) przyjęto w modelu za prawdopodobieństwa początkowego rozkładu stanów GOLD A-D.

W ramach symulacji, modelowanie przebiegu życia pacjenta z POChP opiera się o zmieniającą się wartość parametrów FEV<sub>1</sub> oraz CAT. Początkowe wartości FEV<sub>1</sub> oraz CAT przypisywane są z rozkładem jednostajnym (z odpowiednich przedziałów) w oparciu o inicjalny stan GOLD A-D. Poniższa tabela przedstawia parametry rozkładów początkowych wartości FEV<sub>1</sub> oraz CAT.

**Tabela 19.**  
**Zakres losowanych wartości dla parametrów FEV<sub>1</sub> oraz CAT w zależności od inicjalnego stanu GOLD**

Parametr	Zakres losowanych wartości			
	GOLD A	GOLD B	GOLD C	GOLD D
FEV <sub>1</sub>	50%-100%	50%-100%	0%-50%	0%-50%
CAT	0-10	11-40	0-10	11-40

Tabela sporządzona w oparciu o aktualne wytyczne diagnozowania i leczenia POChP [12].

#### 4.5.6. Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność)

W analizie klinicznej [5, 38] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie zgonu pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi (umeclidynium, tiotropium). Horyzont czasowy badań włączonych do analizy klinicznej nie był horyzontem dożywotnym w związku z czym w modelu wykorzystano dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych na POChP bez uwzględnienia technologii medycznych, z rozróżnieniem według stopni ciężkości POChP. W ramach niesystematycznego wyszukiwania (z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google* oraz bazy publikacji medycznych *Pubmed*) nie odnaleziono danych dla Polski. Odnaleziono publikację opisującą dane dotyczące śmiertelności w populacjach hiszpańskiej (*Rutten-van Mólken 2007* [41]). W publikacji *Rutten-van Mólken 2007* nie podano danych dotyczących postaci łagodnej POChP (GOLD 1), w związku z czym w modelu przyjęto, że postać łagodna POChP nie zwiększa prawdopodobieństwa zgonu (Tabela 20).

**Tabela 20**  
**Prawdopodobieństwo zgonu związanego z POChP lub innych przyczyn w modelu**

Prawdopodobieństwo zgonu	Stopień ciężkości POChP według klasyfikacji GOLD 1-4			
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
miesięczne ( <i>Rutten-van Mólken 2007</i> [41])	nie podano wartości	0,001	0,002	0,008
w cyklu modelu (okres trzech miesięcy; obliczone według wzoru: prawdopodobieństwo 3-miesięczne = 1 - (1 - prawdopodobieństwo miesięczne) <sup>3</sup> )	nie dotyczy	0,002997	0,005988	0,023809

W celu dostosowania śmiertelności do warunków polskich, w modelu uwzględniono dodatkowo prawdopodobieństwo zgonu z polskiej populacji ogólnej według danych Głównego Urzędu Statystycznego (zobacz *Tablice trwania życia* [50]; dane szczegółowe przedstawiono w załączniku 6.9).

Zarówno dane hiszpańskie (dotyczące chorych na POChP), jak i dane polskie (dotyczące populacji ogólnej) obejmowały prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn związanych z POChP oraz z przyczyn innych. W modelu przyjęto, że w danym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu będzie wyznaczone jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego w oparciu o dane hiszpańskie i prawdopodobieństwa wyznaczonego w oparciu o dane polskie. Przyjmując wartość maksimum, w modelu uniknięto zawyżenia prawdopodobieństwa zgonu.

#### 4.5.7. Koszty tiotropium

Tabela 21 przedstawia ceny detaliczne, kwoty refundacji oraz liczby DDD dla opakowań jednostkowych produktów leczniczych zawierających tiotropium i glikopironium, wchodzących w skład grupy

limitowej 201.2. Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [25] (szczegóły przedstawiono w Załączniku, zobacz Tabela 42, str. 67). Liczbę DDD w opakowaniach jednostkowych oszacowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [6,21,22,23] oraz danych WHO (szczegóły przedstawiono w Załączniku, zobacz Tabela 43, str. 69).

**Tabela 21.**  
**Ceny detaliczne, kwoty refundacji oraz liczby DDD dla opakowań jednostkowych produktów leczniczych zawierających tiotropium i glikopironium, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Poziom odpłatności <sup>1</sup>	Cena detaliczna <sup>1</sup> [PLN]	Kwota refundacji <sup>1</sup> [PLN]	Liczba DDD w opakowaniu <sup>2</sup>
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	30%	136,41	95,49	30
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	30%	140,62	98,43	30
			ryczałt	140,62	137,42	30
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	30%	146,24	98,43	30
			ryczałt	146,24	137,42	30
Spiriva Respimat <sup>3</sup> , roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł. po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	30%	145,11	98,43	30	

<sup>1</sup> na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [24]; szczegóły przedstawiono w załączniku (Tabela 42, str. 67);

<sup>2</sup> na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [6, 21, 22, 23] oraz danych WHO; szczegóły obliczeń przedstawiono w załączniku (Tabela 43, str. 69);

<sup>3</sup> produkt leczniczy Spiriva® Respimat® nie jest technologią opcjonalną w związku z odmienną postacią (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji) w odniesieniu do postaci wnioskowanego produktu leczniczego Incruse® (proszek do inhalacji).

Rozpatrywanym komparatorem w niniejszym aneksie do analizy ekonomicznej jest tiotropium w postaci proszku do inhalacji (lek Spiriva® stosowany z inhalatorem Handihaler®). Lek Spiriva® wydawany jest przy dwóch kategoriach odpłatności (do 30% limitu finansowania lub ryczałt) oraz w opakowaniu zawierającym i niezawierającym inhalator Handihaler®. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® [22] produkt Spiriva® w postaci proszku do inhalacji można podawać wyłącznie przez inhalator Handihaler® dodatkowo po roku użycia inhalator należy wymienić. W analizie podstawowej licząc średni ważony koszt na kategorię odpłatności uwzględniono częstość wymiany inhalatora zgodną z udziałami poszczególnych opakowań leku w roku 2015 prognozowanymi w analizie wpływu na budżet *Pawlik 2015* [18]. Poniższa tabela prezentuje szczegóły kosztów w zależności od poziomu odpłatności.



██████████ Dla produktu leczniczego *Incruse®* poziom odpłatności wynosić będzie 30% do wysokości limitu [18]. ██████████

Tabela 23 przedstawia cenę detaliczną, kwotę refundacji oraz liczbę DDD dla opakowania jednostkowego produktu leczniczego *Incruse®*, po wprowadzeniu do grupy limitowej 201.2. Liczbę DDD w opakowaniu jednostkowych przyjęto w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [6] (na stronie internetowej WHO nie podano DDD dla umeklidynium<sup>1</sup>).

**Tabela 23.**  
**Cena detaliczna, kwota refundacji oraz liczba DDD dla opakowania jednostkowego produktu leczniczego *Incruse*, po włączeniu do grupy limitowej 201.2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Poziom odpłatności <sup>1</sup>	Cena detaliczna <sup>1</sup> [PLN]	Kwota refundacji <sup>1</sup> [PLN]	Liczba DDD w opakowaniu <sup>2</sup>
Umeklidynium	Incruse, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony	1 inhalator (30 dawek)	30%	██████████	██████████	30
				██████████	██████████	

<sup>1</sup> na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [1] oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (szczegóły przedstawiono w analizie wpływu na budżet *Pawlik 2015* [18]);

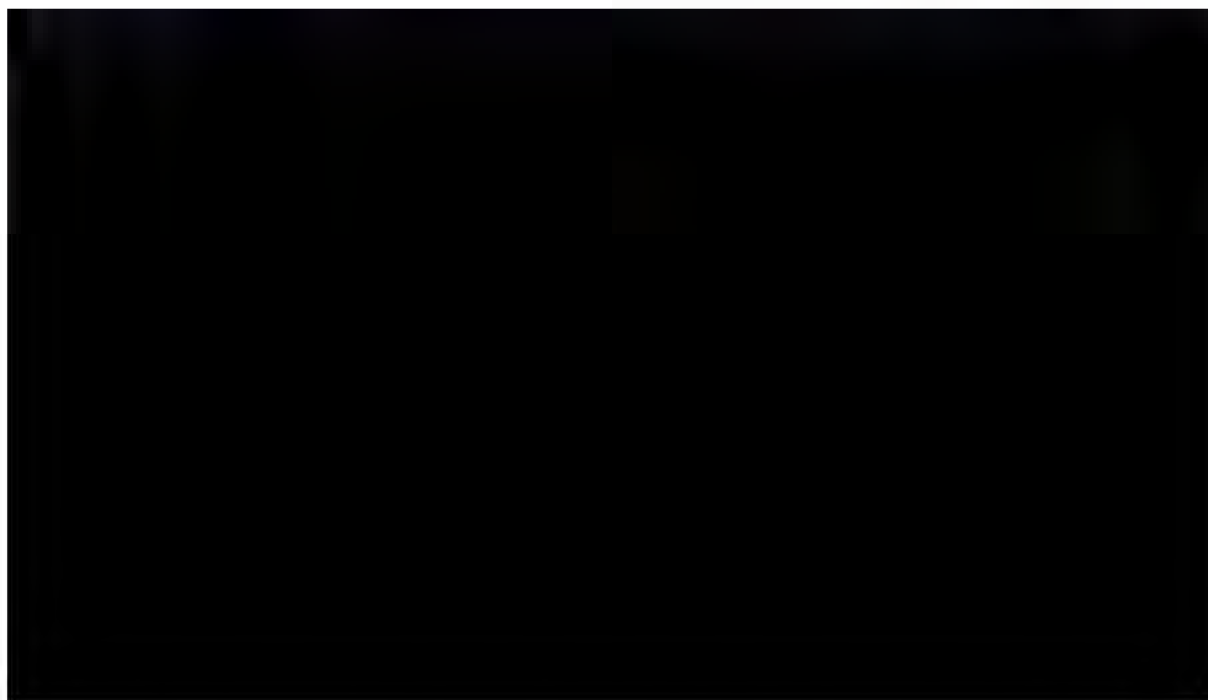
<sup>2</sup> na podstawie charakterystyki produktu leczniczego *Incruse®* [6].

Wykres 2 przedstawia zestawienie cen detalicznych oraz kwot refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2, z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego *Incruse®* do grupy limitowej 201.2.

<sup>1</sup> [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03BB07](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB07), data dostępu 11.02.2015 r.



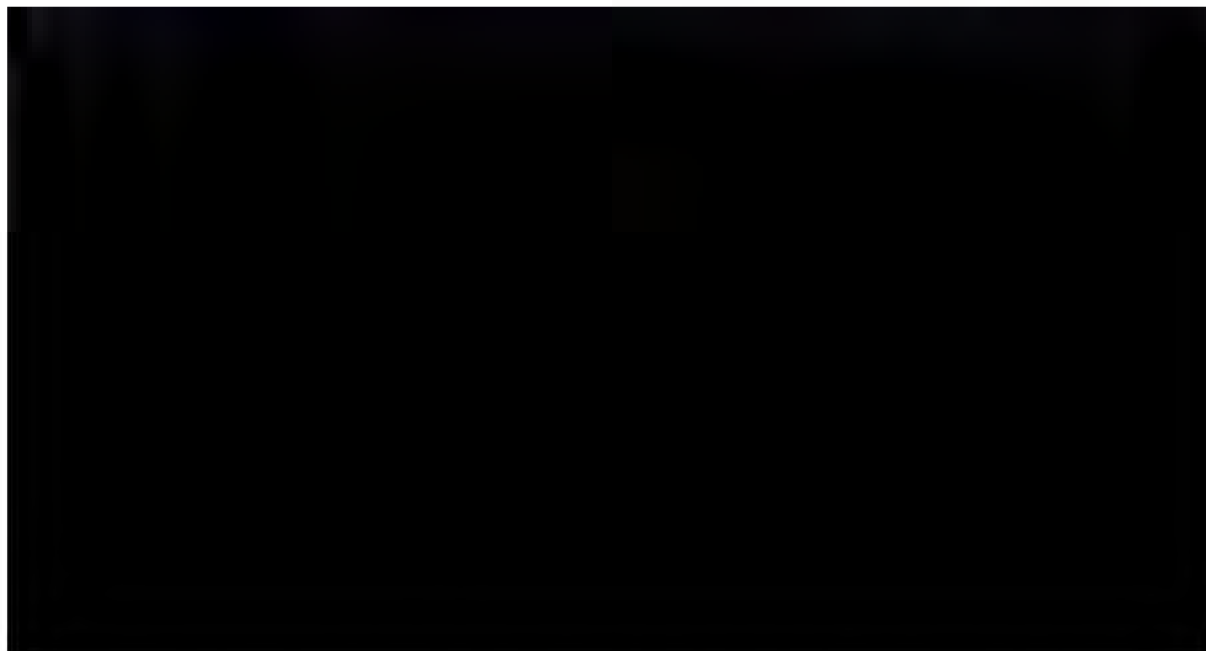
**Wykres 2.**  
**Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2 z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2**



W celu lepszego zobrazowania wielkości dopłaty pacjenta oraz kwot refundacji, na poniższym wykresie (Wykres 3) przedstawiono kwoty refundacji oraz dopłaty pacjentów za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2, z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2.



**Wykres 3.**  
**Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2 z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego *Incruse®* do grupy limitowej 201.2**



W analizie ekonomicznej przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie produkt leczniczy *Spiriva®* (opakowanie zawierające 30 kapsulek w blistrze; kod EAN 5909990985111).

#### **4.5.9. Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawkowania (*compliance*)**

W analizie ekonomicznej uwzględniono współczynnik *compliance*, określający jaką część zalecanych dawek przyjął pacjent (np. wartość *compliance* równa 70% oznacza, że pacjent przyjął 70% zalecanych dawek, tj. 30% dawek nie zostało zaaplikowanych).

W modelu przyjęto, że współczynnik *compliance* będzie taki, jaki przyjęto w analizie *Mucha 2015* [36]:

- jako wartość podstawową przyjęto wartość *compliance* z publikacji *Donohue 2013* (98,8%);
- w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wartości 57% (wartość minimalna z odnalezionych badań analizujących *compliance*).

#### **4.5.10. Inne koszty towarzyszące leczeniu POChP**

W analizie podstawowej nie uwzględniono innych (niż koszty leków UMEC i TIO) kosztów leczenia POChP, do których należały:

- koszty monitorowania leczenia (wizyty lekarskie, badania diagnostyczne);
- koszty leczenia zaostrzeń;

- koszty leków towarzyszących (np. wziewne glikokortykosteroidy);
- koszty szczepień przeciw grypie;
- koszty tlenoterapii domowej.

W związku z brakiem długookresowych danych dotyczących przebiegu leczenia (np. występowania zaostrzeń w dłuższym horyzoncie obserwacji) z zastosowaniem UMEC, w modelu nie uwzględniono kosztów innych niż kosztów leków UMEC i TIO.

W analizie wrażliwości przeprowadzono wariant obliczeń, w którym uwzględniono inne koszty towarzyszące leczeniu POChP. Przyjęto, że w zakresie innych kosztów towarzyszących leczeniu POChP, koszty te będą równe średniemu rocznemu kosztowi leczenia jednego chorego na POChP: 4 027,82 zł który to koszt podano w publikacji *Jahnz-Różyk 2011* [56]. Koszt podany w publikacji *Jahnz-Różyk 2011* uwzględniał m.in. koszt wszystkich stosowanych leków, w związku z czym można przyjąć, że przyjęcie tego kosztu może nieznacznie zawyżyć koszty w kategorii „inne koszty towarzyszące leczeniu POChP” (poprzez potencjalnie zawyżone koszty terapii podstawowej UMEC oraz TIO).

#### **4.5.11. Użyteczności stanu zdrowia**

Kierując się wyborem techniki analitycznej - analiza kosztów-użyteczności oraz wymogami formalnymi (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań § 5. Ust. 8. [3]) przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności stanu zdrowia w występujących w stanach modelu w bazach danych PubMed, Cochrane, CRD, CEA Registry. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji publikacji znajdują się w rozdziale 6.1. (str. 55.)

Na pierwszym etapie wyszukiwania, odnalezione abstrakty poddano ocenie w oparciu o tytuły i zawartość abstraktów, następnie analizowano pełne teksty publikacji. Wyłączano duplikaty, postery oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W ramach przeszukiwania abstraktów oraz pełnych tekstów przyjęto następujące kryteria wyłączenia: nieadekwatna populacja (inne jednostki chorobowe), brak użyteczności odpowiadających stanom przyjętym w modelu.

W procesie selekcji wyszukiwano wartości użyteczności stanów zdrowia modelu: najbardziej odpowiednie były stany według klasyfikacji GOLD A-D, ale włączono również jedną publikację ze stanami GOLD 1-4, ze względu na fakt, że publikacja ta dotyczyła populacji polskiej (*Boros 2012* [54]). Preferowaną metodą pomiaru użyteczności była metoda EQ-5D (jest to metoda zalecana przez NICE), dla populacji europejskiej (w tym polskiej).

Ostatecznie w wyniku selekcji pełnych tekstów włączono do analizy ekonomicznej dwie publikacje *Boros 2012* [54] oraz *Miravittles 2014* [55]. W analizie podstawowej wykorzystano wartości z badania *Miravittles 2014* [55], jako najbardziej adekwatne do rozważanych stanów zdrowia (klasyfikacja GOLD 2013, wykorzystująca kwestionariusz CAT) oraz populacji (populacja europejska – ludność hiszpańska). Wyniki prezentowane w publikacji *Boros 2012* [54], prezentujące dane dla populacji polskiej, lecz według klasyfikacji GOLD 1-4, opartej wyłącznie na spirometrycznej ocenie czynności



płuc, wykorzystano w ramach analizy wrażliwości. Tabela 24 przedstawia wartości użyteczności z wymienionych badań. Szerszy opis włączonych publikacji znajduje się w Tabela 35 (str. 58.)

**Tabela 24**  
**Wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowanie w modelu.**

Publikacja i metoda pomiaru	Wartości użyteczności według skali GOLD				Wykorzystanie w analizie
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	
Bořos 2012 [54] VAS	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	Analiza wrażliwości
	0,7304	0,6265	0,4456	0,3205	
Miravittles 2014 [55] EQ-5D	GOLD A	GOLD B	GOLD C	GOLD D	Analiza podstawowa
	0,94	0,80	0,86	0,65	

#### 4.6. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Tabela 25 zawiera zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z uzasadnieniem zakresów zmienności.

Tabela 25.  
Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Punkt końcowy	Wartość/założenie w analizie podstawowej	Wartość/założenie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Cena zbytu netto produktu leczniczego Incruse®	█	Nie dotyczy	Wnioskowana cena, ustalona urzędowo
Długość cyklu	3 miesiące	Nie dotyczy	Zgodny z horyzontem badania Feldman 2016
Liczba mikrosymulacji	1 000	Nie dotyczy	Wartość pozwalająca uzyskać wystarczający poziom precyzji wyników modelu
Odsetek kobiet	27,73%	0,00% 100,00%	W analizie podstawowej przyjęto wartość odsetka kobiet włączonych do badania Feldman 2016 [37]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto skrajne wartości.
Wiek	64,2	56,0 72,4	Badanie Feldman 2016. Wartość średnia w wariancie minimalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego - odchylenie standardowe Wartość średnia w wariancie maksymalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego + odchylenie standardowe
Wzrost	Średnia: mężczyźni 175,67 cm, kobiety 164 cm	mężczyźni: 168,99 cm, kobiety: 158,07 cm mężczyźni: 182,3 cm, kobiety: 169,9 cm	Dane GUS dla populacji ogólnej [39]. Wartość średnia w wariancie maksymalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego + odchylenie standardowe; wartość średnia w wariancie minimalnym wynosi: wartość średnia z wariantu podstawowego - odchylenie standardowe
Przynależność do grupy GOLD na początku badania	Wylosowana zgodnie z przydzieloną klasyfikacją GOLD	GOLD B GOLD C	Badanie Feldman 2016. Wszyscy pacjenci w pierwszym cyklu modelu są w stanie GOLD B Badanie Feldman 2016. Wszyscy pacjenci w pierwszym cyklu modelu są w stanie GOLD C
Poprawa wskaźnika FEV <sub>1</sub> trough po 3 miesiącach terapii	UMEC: 0,147 l TIO: 0,094 l	UMEC: 0,069 l, TIO: 0,044 l UMEC: 0,225 l, TIO 0,144 l	Badanie Feldman 2016. W wariancie minimalnym oraz maksymalnym przyjęto wartości średnie przeskalowane, tak aby różnica między ocenianą interwencją (UMEC) a komparatorem (TIO) stanowiła odpowiednio dolną oraz górną wartość przedziału ufności średniej różnicy parametru FEV <sub>1</sub> trough w badaniu Feldman 2016 (patrz Tabela 12), tzn. 0,025 ml oraz 0,081 ml.

Punkt końcowy	Wartość/zalożenie w analizie podstawowej	Wartość/zalożenie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Horizont czasowy	dożywni	1 rok	W analizie wrażliwości rozważono alternatywnie jednoroczny horyzont modelu, aby zbadać krótkoterminowy wpływ stosowania ocenianych technologii
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY: 3,5%	koszty 0%, QALY: 0%	W ramach analizy wrażliwości przyjęto zalecane w Wytycznych HTA [4] wartości stopy dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.
Compliance	98,8%	57%	<i>Donohue 2013</i> (98,8%). W analizie wrażliwości przyjęto wartość 57% ( <i>Corden 1997</i> )
Użyteczności	<i>Miravittles 2014</i> [55]	<i>Boros 2012</i> [54]	<i>Boros 2012</i> [54] - wartości przyjęte w ramach analizy wrażliwości jako dane dotyczące polskiej populacji. Jednak nieuwzględnione w analizie podstawowej, ponieważ podane w publikacji wartości użyteczności stanów zdrowia dotyczą klasyfikacji GOLD 1-4, opierającej się wyłącznie na spirometrycznej ocenie stopnia obturacji. <i>Miravittles 2014</i> [55] - uwzględniono w analizie podstawowej z uwagi na występowanie użyteczności stanów zdrowia według klasyfikacji GOLD A-D z oceną symptomów przy pomocy kwestionariusza CAT.
Koszt tiotropium	Wymiana inhalatora wg danych sprzedających (koszt/DDD): Odpłat- ność 30% nyczałt Persp. NFZ 3,28 Persp. wspólna 4,71	Odpłat- ność 30% nyczałt Persp. NFZ 3,28 Persp. wspólna 4,70	Wariant alternatywny: Wymiana inhalatora zgodnie z ChPL (raz w skali roku) (cena za DDD)
		Odpłat- ność 30% nyczałt Persp. NFZ 3,28 Persp. wspólna 4,69	Wariant minimalny: Cena opakowania nie zawierającego inhalatora Handihaler® (cena za DDD)
		Odpłat- ność 30% nyczałt Persp. NFZ 3,28 Persp. wspólna 4,87	Wariant maksymalny: Cena opakowania zawierającego inhalator Handihaler® (cena za DDD)
Inne koszty towarzyszące leczeniu POChP	Nie uwzględniono	4 027,82 zł/pacjent/rok	W związku z brakiem długookresowych danych dotyczących przebiegu leczenia (np. występowania zaostrzeń w dłuższym horyzoncie obserwacji) z zastosowaniem UMEC, w modelu nie uwzględniono kosztów innych niż koszty leków UMEC i TIO. W analizie wrażliwości przeprowadzono wariant obliczeń, w którym uwzględniono inne koszty towarzyszące leczeniu POChP. Przyjęto, że w zakresie innych kosztów towarzyszących leczeniu POChP, koszty te będą równe średniemu rocznemu kosztowi leczenia jednego chorego

Punkt końcowy	Wartość/zalożenie w analizie podstawowej	Wartość/zalożenie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Możliwość zmiany kategorii według klasyfikacji GOLD	Nie	Tak	<p>na POChP: 4 027,82 zł który to koszt podano w publikacji <i>Jahnz-Rözyk 2011</i> [56].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi PTChP [12]: „<i>Nie należy zmieniać kategorii zaawansowania choroby ustalonej w stabilnym okresie nawet po uzyskaniu poprawy pod wpływem stosowanego leczenia.</i>” W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość zmiany kategorii zaawansowania jako skutek korzystnego efektu terapii.</p>

#### 4.7. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, wobec przeprowadzenia analizy koszty-użyteczność, w ramach analizy progowej przeprowadzono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej (produkt leczniczy *Incruse*<sup>®</sup>), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) równy jest ustawowej wysokości progu opłacalności (125 955 PLN/QALY).

Aneks do analizy klinicznej [38] przedstawia opis metodyki oraz wyników najnowszego randomizowanego badania klinicznego (*Feldman 2016*) porównującego umeclidynium z tiotropium we wskazaniu wnioskowanym dla produktu leczniczego *Incruse*<sup>®</sup>. W ramach randomizowanego badania klinicznego (*Feldman 2016*) przedstawionego w aneksie do analizy klinicznej wykazano wyższość stosowania umeclidynium nad stosowaniem tiotropium w pierwszorzędownym punkcie końcowym, jakim była ocena skuteczności w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>). W związku z powyższym analiza kliniczna, której częścią jest aneks do analizy klinicznej przedstawiający najaktualniejsze dowody naukowe, zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości umeclidynium nad technologiami opcjonalnymi w rozumieniu Ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W świetle przedstawionych powyżej uzasadnień, nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji.

#### 4.8. Aktualna wysokość progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 Ustawy o refundacji [1] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013 [51] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 41 985 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy  $3 \times 41\,985$  PLN, tj. **125 955 PLN/QALY**.

#### 4.9. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 26 przedstawia zestawienie oszacowanych (w ramach modelowania) wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (UMEC) oraz opcjonalnej technologii medycznej (TIO).

Tabela 26.  
Zestawienie wyników zdrowotnych dla technologii medycznych UMEC i TIO

Składowa wyniku zdrowotnego		Stan modelu	Wyniki zdrowotne		
			UMEC	TIO	Różnica
lata życia [LY]	bez dyskontowania	GOLD A	0,060 LY	0,060 LY	0,001 LY
		GOLD B	7,923 LY	7,711 LY	0,212 LY
		GOLD C	0,114 LY	0,103 LY	0,011 LY
		GOLD D	7,497 LY	7,493 LY	0,004 LY
		<b>łącznie</b>	<b>15,594 LY</b>	<b>15,366 LY</b>	<b>0,228 LY</b>
	z dyskontowa- niem	GOLD A	0,060 LY	0,059 LY	0,001 LY
		GOLD B	5,395 LY	5,266 LY	0,129 LY
		GOLD C	0,093 LY	0,084 LY	0,009 LY
		GOLD D	5,360 LY	5,368 LY	-0,008 LY
		<b>łącznie</b>	<b>10,907 LY</b>	<b>10,777 LY</b>	<b>0,130 LY</b>
lata życia skorygowane o jakość [QALY]	bez dyskontowania	GOLD A	0,057 QALY	0,056 QALY	0,001 QALY
		GOLD B	6,338 QALY	6,169 QALY	0,170 QALY
		GOLD C	0,098 QALY	0,088 QALY	0,009 QALY
		GOLD D	4,873 QALY	4,871 QALY	0,003 QALY
		<b>łącznie</b>	<b>11,366 QALY</b>	<b>11,183 QALY</b>	<b>0,183 QALY</b>
	z dyskontowa- niem	GOLD A	0,056 QALY	0,056 QALY	0,001 QALY
		GOLD B	4,316 QALY	4,212 QALY	0,103 QALY
		GOLD C	0,080 QALY	0,072 QALY	0,007 QALY
		GOLD D	3,484 QALY	3,490 QALY	-0,005 QALY
		<b>łącznie</b>	<b>7,936 QALY</b>	<b>7,830 QALY</b>	<b>0,106 QALY</b>

Tabela przedstawia wyniki zdrowotne oszacowane w horyzoncie dożywoźnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta.

Skróty: LY – lata życia, QALY – lata życia skorygowane o jakość, TIO – tiotropium, UMEC – umeklidynium.

Modelowanie przebiegu życia chorego na POChP, pozwoliło oszacować, że stosowanie umeklidynium generuje 15,6 lat życia, wobec 15,4 lat życia wynikających ze stosowania tiotropium (wartości niedyskontowane). W oszacowaniach liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), stosowanie umeklidynium wiązałoby się z 11,4 QALY wobec 11,2 QALY wynikających ze stosowania tiotropium (wartości niedyskontowane).

Wyższe wyniki zdrowotne związane ze stosowaniem umeklidynium są efektem modelowania przebiegu POChP, bazującego na wynikach badania klinicznego *Feldman 2016*. W badaniu *Feldman 2016* wykazano, że stosowanie umeklidynium poprawia (w większym stopniu niż ma to miejsce przy stosowaniu tiotropium) wyniki mierzone poprawą natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>). Parametr FEV<sub>1</sub> jest jednym z kluczowych parametrów determinujących przebieg POChP,

w szczególności parametr ten pozwala zakwalifikować pacjenta do określonej kategorii ciężkości PO-ChP (zarówno według klasyfikacji GOLD A-D, jak i według klasyfikacji GOLD 1-4). W modelu uwzględniono śmiertelność powiązaną z klasyfikacją według klasyfikacji GOLD (im wyższy stopień w klasyfikacji, tym większa śmiertelność związana z POChP), w związku z czym lepsze wyniki leczenia mierzone parametrem FEV<sub>1</sub> przy stosowaniu umeclidynium znajdują przełożenie w nieznacznym zmniejszeniu śmiertelności związanej z POChP przy stosowaniu umeclidynium. Różnice w śmiertelności skutkują różnicami w liczbie lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość.

Tabela 27 przedstawia zestawienie oszacowanych (w ramach modelowania) kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (UMEC) oraz opcjonalnej technologii medycznej (TIO).

**Tabela 27.**  
**Zestawienie wyników modelowania kosztów dla technologii medycznych UMEC i TIO**

Stan modelu	Opcja dyskontowania	Koszty		
		UMEC	TIO	Różnica
Perspektywa NFZ				
wszystkie stany	bez dyskontowania	██████████	██████████	-3 124,07 zł
	dyskontowaniem	██████████	██████████	-2 018,54 zł
Perspektywa NFZ + pacjent				
wszystkie stany	bez dyskontowania	██████████	██████████	271,55 zł
	dyskontowaniem	██████████	██████████	107,94 zł

Tabela przedstawia koszty oszacowane w horyzoncie dożywnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta.

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, TIO – tiotropium, UMEC – umeclidynium.

Z perspektywy NFZ stosowanie umeclidynium generuje mniejsze koszty (██████████ przy stosowaniu umeclidynium vs ██████████ przy stosowaniu tiotropium; wartości niezdykontowane). ██████████

██████████  
██████████  
██████████

██████████ w związku z wydłużeniem przeżycia całkowitego przy zastosowaniu umeclidynium, koszty łączne (w horyzoncie dożywnym) stosowania umeclidynium są nieznacznie wyższe. Z perspektywy NFZ różnica pomiędzy kosztami jednostkowymi nie jest na tyle duża, aby wydłużenie przeżycia znalazło przełożenie na wyższe koszty przy stosowaniu umeclidynium.

## 4.10. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.10.1. Analiza podstawowa

Tabela 28 przedstawia wyniki podstawowej analizy ekonomicznej dla porównania UMEC vs TIO.

Tabela 28.  
Wyniki analizy podstawowej UMEC vs TIO

Składowa wyniku	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	UMEC	TIO	UMEC	TIO
Koszt leczenia <sup>1</sup> [PLN]	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny <sup>1</sup> [PLN]	-2 018,54 zł		107,94 zł	
Wynik zdrowotny <sup>1</sup> [QALY]	7,936 QALY	7,830 QALY	7,936 QALY	7,830 QALY
Inkrementalny wynik zdrowotny <sup>1</sup> [QALY]	0,106 QALY		0,106 QALY	
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość <sup>1</sup> [PLN/QALY]	<b>-19 014,95 zł/QALY</b>		<b>1 016,85 zł/QALY</b>	
Próg opłacalności [PLN/QALY]	125 955 zł/QALY			
Wnioski z analizy ekonomicznej <sup>2</sup>	<b>stosowanie umeklidynium jest opłacalne:</b> umeklidynium dominuje tiotropium, gdyż umeklidynium jest tańsze i generuje większe wyniki zdrowotne		<b>stosowanie umeklidynium jest opłacalne:</b> próg opłacalności nie został przekroczony	
Analiza progowa <sup>3</sup>	nie istnieje <sup>4</sup>		████████	

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, QALY – lata życia skorygowane o jakość, TIO – tiotropium, UMEC – umeklidynium.

<sup>1</sup> wyniki oszacowane dla horyzontu dożywcioznego, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta, z uwzględnieniem dyskontowania;

<sup>2</sup> odniesienie wyników (kosztów, wyników zdrowotnych oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) do progu opłacalności;

<sup>3</sup> cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Incruse®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest progowi opłacalności;

<sup>4</sup> cena progowa nie istnieje, co wynika z sytuacji w grupie limitowej 201.2 (szczegółowy opis wpływu zmian ceny na wyniki z perspektywy NFZ przedstawiono w dalszej części niniejszego rozdziału).

Umeklidynium generuje mniejsze nakłady finansowe z perspektywy NFZ oraz wyższe wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość), w związku z czym umeklidynium jest terapią dominującą nad tiotropium.

Z perspektywy NFZ+pacjent stosowanie umeklidynium wiąże się z nieznacznie wyższymi (o 108 zł) kosztami. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na 1 017 zł/QALY, co jest wartością znacząco niższą od aktualnej ustawowej wysokości progu opłacalności (125 955 zł/QALY). W związku z nieprzekroczeniem progu opłacalności należy wnioskować o opłacalności umeklidynium w porównaniu z tiotropium.

Z perspektywy NFZ nie istnieje cena zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Incruse®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy byłby



progowi opłacalności. Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]. Aby koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość zrównać z progiem opłacalności należałoby zwiększyć cenę. Dla każdej ceny większej od [REDACTED] i jednocześnie mniejszej od 150,93 zł kwota refundacji NFZ za opakowanie jednostkowe wyniosłaby zawsze 98,43 zł (kategorią odpłatności pacjenta byłaby wtedy kategoria 30% do wysokości limitu), z czego wynika, że dla każdej ceny z przedziału od [REDACTED] do 150,92 zł, koszt uzyskania dodatkowego roku życia nie ulegnie zmianie (i będzie stałe wynosił -19 014,95 zł/QALY). Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Incurse® dla każdej ceny nie mniejszej niż 150,93 zł wynosi 137,42 zł (kategorią odpłatności pacjenta jest wtedy opłata ryczałtowa do wysokości limitu). Dla każdej ceny zbytu netto produktu leczniczego Incurse® nie mniejszej niż 150,93 zł, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zawsze 23 470 zł/QALY z perspektywy NFZ (jest to wynik obliczeń w modelu, nie przedstawione oddzielnie w niniejszym aneksie). W związku z powyższym nie istnieje tak duża cena aby koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy był progowi opłacalności (125 955 zł/QALY) z perspektywy NFZ.

Z perspektywy NFZ+pacjent koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wzrosłby z wartości 1 017 zł/QALY do poziomu 125 955 zł/QALY, gdyby nastąpił wzrost ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Incurse® z wartości [REDACTED] do poziomu [REDACTED]. Dla ceny wyższej od [REDACTED], stosowanie umeklidynium stałoby się nieopłacalne w porównaniu z tiotropium z perspektywy NFZ+pacjent.

#### 4.10.2. Analiza wrażliwości

Tabela 29 przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej z perspektywy NFZ.

Tabela 29.  
Wyniki analizy wrażliwości; UMEC vs TIO, perspektywa NFZ

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ								
Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	UMEC		TIO		ICUR* [PLN /QALY]	Progowa CZN [PLN]
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY		
Analiza podstawowa			[REDACTED]	7,94	[REDACTED]	7,83	-19 014,95	nie istnieje
Odsetek kobiet	27,73%	0,00%	[REDACTED]	8,19	[REDACTED]	8,07	-16 719,94	nie istnieje
		100,00%	[REDACTED]	7,22	[REDACTED]	7,16	-33 008,60	nie istnieje
Wiek	64,2	Wartości minimalne	[REDACTED]	9,14	[REDACTED]	9,03	-19 901,26	nie istnieje
		Wartości maksymalne	[REDACTED]	6,42	[REDACTED]	6,37	-33 139,09	nie istnieje
Wzrost	mężczyźni 175,67 cm, kobiety 164 cm	Wartości minimalne	[REDACTED]	7,97	[REDACTED]	7,85	-15 898,81	nie istnieje
		Wartości maksymalne	[REDACTED]	7,93	[REDACTED]	7,83	-19 116,94	nie istnieje
Przynależność do	Wylosowana	GOLD B	[REDACTED]	10,37	[REDACTED]	10,32	-9 879,63	nie istnieje

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ								
Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	UMEC		TIO		ICUR* [PLN /QALY]	Progowa CZN [PLN]
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY		
grupy GOLD na początku badania	zgodnie z przydzieloną klasyfikacją GOLD	GOLD C	■	5,86	■	5,76	-30 823,80	nie istnieje
Poprawa wskaźnika FEV <sub>1</sub> trough po 3 miesiącach terapii	Wartości średnie	Wartości minimalne	■	7,78	■	7,75	-71 239,58	nie istnieje
		Wartości maksymalne	■	8,09	■	7,93	-12 090,17	nie istnieje
Horyzont czasowy	dożywni	1 rok	■	0,63	■	0,62	-152 881,91	nie istnieje
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY: 3,5%	koszty 0%, QALY: 0%	■	11,37	■	11,18	-17 112,12	nie istnieje
Compliance	98,8%	57%	■	7,94	■	7,83	-10 970,17	nie istnieje
Użyteczności	Miravittles 2014	Boros 2012	■	5,87	■	5,73	-14 900,37	nie istnieje
Koszt tiotropium	Wymiana inhalatora wg danych sprzedażowych	Wymiana inhalatora zgodnie z ChPL	■	7,94	■	7,83	-19 014,95	nie istnieje
		Wartości minimalne	■	7,94	■	7,83	-19 014,95	nie istnieje
		Wartości maksymalne	■	7,94	■	7,83	-19 014,95	nie istnieje
Możliwość zmiany kategorii	Nie	tak	■	8,50	■	8,37	-15 087,70	nie istnieje
Inne koszty towarzyszące leczeniu POChP	0 zł	4 027,82 zł/pacjent/rok	■	7,94	■	7,83	-15 013,47	nie istnieje

\* umeklidynium dominuje nad tiotropium (generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne);  
Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CZN – cena zbytu netto, ICUR – koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, QALY – rok życia skorygowany o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*), UMEC – umeklidynium, TIO – tiotropium.

Z perspektywy NFZ w każdym z wariantów analizy wrażliwości zostały zachowane wnioski z analizy podstawowej: umeklidynium był dominującą technologią medyczną w porównaniu z tiotropium (tj. umeklidynium generował mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne).

Tabela 30 przedstawia wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ+pacjent.

Tabela 30.  
Wyniki analizy wrażliwości; UMEC vs TIO, perspektywa NFZ+pacjent

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ								
Wariant analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	UMEC		TIO		ICUR [PLN /QALY]	Prógowa CZN [PLN]
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY		
Analiza podstawowa			█	7,94	█	7,83	1 016,85	█
Odsetek kobiet	27,73%	0,00%	█	8,19	█	8,07	1 150,21	█
		100,00%	█	7,22	█	7,16	337,95	█
Wiek	64,2	Wartości minimalne	█	9,14	█	9,03	934,35	█
		Wartości maksymalne	█	6,42	█	6,37	480,87	█
Wzrost	mężczyźni 175,67 cm, kobiety 164 cm	Wartości minimalne	█	7,97	█	7,85	1 186,60	█
		Wartości maksymalne	█	7,93	█	7,83	1 034,56	█
Przynależność do grupy GOLD na początku badania	Wylosowana zgodnie z przydzieloną klasyfikacją GOLD	GOLD B	█	10,37	█	10,32	-1 602,15*	█
		GOLD C	█	5,86	█	5,76	1 542,92	█
Poprawa wskaźnika FEV <sub>1</sub> trough po 3 miesiącach terapii	Wartości średnie	Wartości minimalne	█	7,78	█	7,75	-749,11*	█
		Wartości maksymalne	█	8,09	█	7,93	1 203,08	█
Horyzont czasowy	dożywni	1 rok	█	0,63	█	0,62	-4 349,24*	█
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY: 3,5%	koszty 0%, QALY: 0%	█	11,37	█	11,18	1 487,43	█
Compliance	98,8%	57%	█	7,94	█	7,83	586,65	█
Użyteczności	Miravittles 2014	Boros 2012	█	5,87	█	5,73	796,82	█
Koszt tiotropium	Wymiana inhalatora wg danych sprzedażowych	Wymiana inhalatora zgodnie z ChPL	█	7,94	█	7,83	1 175,73	█
		Wartości minimalne	█	7,94	█	7,83	1 680,44	█
		Wartości maksymalne	█	7,94	█	7,83	-4 376,09*	█
Możliwość zmiany kategorii	Nie	tak	█	8,50	█	8,37	806,84	█
Inne koszty towarzyszące leczeniu POChP	0 zł	4 027,82 zł/pacjent/rok	█	7,94	█	7,83	5 018,33	█

\* umeklidynium dominuje nad tiotropium (generuje mniejsze koszty oraz wyższe wyniki zdrowotne);  
Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CZN – cena zbytu netto, ICUR – koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, QALY – rok życia skorygowany o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*), UMEC – umeklidynium, TIO – tiotropium.



Z perspektywy NFZ+pacjent w każdym z wariantów analizy wrażliwości zostały zachowane wnioski z analizy podstawowej: umeklidynium jest technologią opcjonalną opłacalną w porównaniu z tiotropium.

## 5. Dyskusja, ograniczenia i wnioski

Niniejsza analiza ekonomiczna jest aneksem do analizy ekonomicznej (*Mucha 2015* [36]) przeprowadzonej w celu oceny opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza *Mucha 2015* [36] stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incruse®. W niniejszym aneksie przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej oparte na wynikach najnowszego badania klinicznego (*Feldman 2016* [37]), wskazujących na wyższość umeklidynium w postaci proszku do inhalacji nad tiotropium w postaci proszku do inhalacji. Najnowsze wyniki badania klinicznego (*Feldman 2016*) zostały poddane ocenie w ramach aneksu do analizy klinicznej [38].

Umeklidynium (Incruse®) jest długo-działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym; LAMA ang. *Long-acting Muscarinic Antagonist*), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Do innych leków LAMA należą: tiotropium (Spiriva®, Spiriva® Respimat®) oraz glikopironium (Seebri® Breezhaler®). Produkty lecznicze Spiriva®, Spiriva® Respimat® oraz Seebri® Breezhaler® tworzą grupę limitową 201.2 Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu POChP w oparciu o następujące dane i założenia:

- uwzględniono wszystkie kluczowe stany chorobowe związane z przebiegiem POChP (stany GOLD A, B, C, D), co zapewniło realistyczne modelowanie przebiegu choroby;
- stanom modelu przyporządkowano odpowiednie użyteczności stanów zdrowia; użyteczności zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, co zapewniło wykorzystanie najlepszych dostępnych użyteczności;
- wykorzystano wyniki analizy klinicznej [38] oceniającej skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania UMEC i TIO, co zapewniło wykorzystanie najlepszych dostępnych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa;
- w modelu nie uwzględniono działań niepożądanych oraz częstości występowania zaostrzeń jako zdarzeń nie różniących UMEC i TIO [38]; zdarzenia nie różniące nie powinny wpływać istotnie na końcową różnicę kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych;
- w analizie podstawowej uwzględniono koszty umeklidynium (UMEC) oraz tiotropium (TIO); w związku z brakiem długookresowych danych dotyczących przebiegu leczenia (np. występowania zaostrzeń oraz prawdopodobieństwa zgonu w dłuższym horyzoncie obserwacji) z zastosowaniem UMEC, w modelu nie uwzględniono kosztów innych niż koszty leków UMEC i TIO; w analizie wrażliwości przeprowadzono wariant obliczeń, w którym uwzględniono inne koszty towarzyszące leczeniu POChP; przyjęto, że w zakresie innych kosztów towarzyszących

leczeniu POChP, koszty te będą równe średniemu rocznemu kosztowi leczenia jednego chorego na POChP: 4 027,82 zł (*Jahnz-Różyk 2011* [56]); uwzględnienie rzezonego kosztu nie wpłynęło na wnioski płynące z analizy podstawowej (stosowanie umeclidynium pozostało opłacalne);

- w związku z brakiem różnic istotnych statystycznie w występowaniu działań niepożądanych oraz zaostrzeń, w modelu nie uwzględniono wpływu zdarzeń niepożądanych oraz zaostrzeń na jakość życia, co nie wpłynęło istotnie na wyniki analizy ekonomicznej; zdarzenia nie różniące nie powinny wpływać istotnie na końcową różnicę wyników zdrowotnych, wynikających ze stosowania porównywanych technologii medycznych.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że umeclidynium jest technologią medyczną opłacalną w porównaniu z tiotropium. Wyniki analizy wrażliwości, w ramach której przeprowadzono obliczenia dla zakresów zmienności danych wejściowych do modelu, wykazały, że wnioski z analizy podstawowej są stabilne – stosowanie umeclidynium jest opłacalne.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Incruse® zwiększy liczbę refundowanych opcji terapeutycznych u chorych na POChP, kwalifikujących się do stosowania długo-działających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA). Warto podkreślić, że pacjenci uzyskają dostęp do skutecznej oraz bezpiecznej technologii medycznej.

## 6. ZAŁĄCZNIK

### 6.1. Wyszukiwanie wartości użyteczności stanu zdrowia

Kierując się wyborem techniki analitycznej - analiza kosztów-użyteczności oraz wymogami formalnymi (Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań § 5. Ust. 8. [3]) przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności stanu zdrowia w występujących w stanach modelu w bazach danych PubMed, Cochrane, CRD, CEA Registry.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

**Tabela 31.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie PubMed**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	41 126
2.	COPD	64 272
3.	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease"	42 653
4.	COAD	60 305
5.	"Chronic Obstructive Airway Disease"	262
6.	"Chronic Obstructive Lung Disease"	3 246
7.	"Airflow Obstruction, Chronic"	60 750
8.	"Airflow Obstructions, Chronic"	1
9.	"Chronic Airflow Obstructions"	2
10.	"Chronic Airflow Obstruction"	534
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	66 836
12.	"EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO	61 121
13.	QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"	366 247
14.	#12 AND #13	19 837
15.	#11 AND #14	415

Data wyszukiwania 28.01.2016 r.

**Tabela 32.**

**Wykres 4.**

**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności  
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive EXPLODE ALL TREES	2 718
2.	COPD	8 822
3.	"EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO	16 329
4.	QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"	57 182
5.	#1 OR #2	9 526
6.	#3 AND #4	8 218
7.	#5 AND #6	264

Data wyszukiwania 28.01.2016 r.

**Tabela 33.**

**Strategia wyszukiwania w bazie CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	561
2.	COPD	533
3.	"EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR "short form 36" OR SF36 OR "SF 36" OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO	1 941
4.	QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR HRQOL OR "health related quality of life" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility"	13 104
5.	#1 OR #2	751
6.	#3 AND #4	1594
7.	#5 AND #6	31

Data wyszukiwania 28.01.2016 r.

**Tabela 34.**

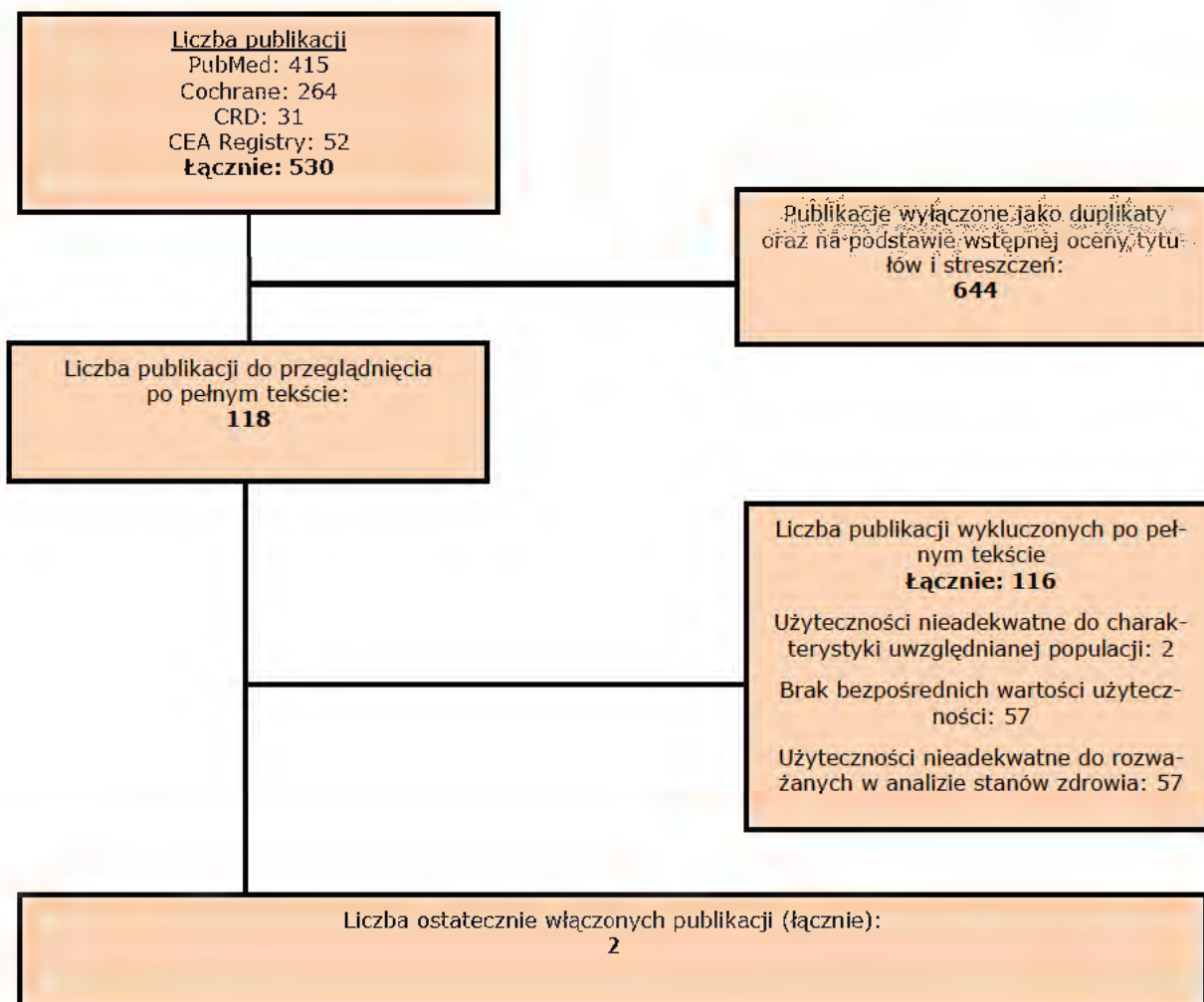
**Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	COPD	52 (Articles) 206 (Utility weights)

Data wyszukiwania 28.01.2016 r.

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.





## 6.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 35.  
Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Publikacja	Cel	Populacja	Wyniki (użyteczności), metoda pomiaru	Komentarz dotyczący uwzględnienia
<i>Miravittles 2014 [55]</i>	Oszacowanie stanu zdrowia chorych na POChP w populacji hiszpańskiej według różnych podziałów (GOLD 2007, GOLD 2013, GeSEPOC 2012, BODEx index)	346 pacjentów w wieku co najmniej 40 lat, ludność hiszpańska, 85,5% stanowili mężczyźni, GOLD A: 8,1%, GOLD B: 19,1%, GOLD C: 8,7%, GOLD D: 64,2%.	EQ-5D GOLD A: 0,94 GOLD B: 0,80 GOLD C: 0,86 GOLD D: 0,65	Uwzględniono w analizie podstawowej z uwagi na występowanie użyteczności stanów zdrowia według klasyfikacji GOLD A-D z oceną symptomów przy pomocy kwestionariusza CAT.
<i>Boros 2012 [54]</i>	Oszacowanie stanu zdrowia pacjentów polskich, u których zdiagnozowano POChP	9310 (uzyskane dane do kwestionariusza od 8537 osób) dorosłych Polaków ze zdiagnozowanym POChP (64% mężczyzn), GOLD 1: 15,7%, GOLD 2: 53,9%, GOLD 3: 26,5%, GOLD 4: 3,8%.	VAS GOLD 1: 0,7304 GOLD 2: 0,6265 GOLD 3: 0,4456 GOLD 4: 0,3205	Wartości przyjęte w ramach analizy wrażliwości jako dane dotyczące polskiej populacji. Jednak nieuwzględnione w analizie podstawowej, ponieważ podane w publikacji wartości użyteczności stanów zdrowia dotyczą klasyfikacji GOLD 1-4, opierającej się wyłącznie na spirometrycznej ocenie stopnia obturacji.

## 6.3. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- Embase,

serwis internetowy:

- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*),

oraz wyszukiwarka internetowa:

- Google (<https://www.google.pl/>).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W poniższych tabelach (Tabela 36, Tabela 37, Tabela 38, Tabela 39, Tabela 40; str. 55-61) przedstawiono hasła kwerendy. W hasłach kwerendy uwzględniono jedynie słowa kluczowe dotyczące interwencji; brak kryteriów wyszukiwania dotyczących populacji oraz komparatorów pozwolił na nie zawężenie strategii wyszukiwania.

Wykres 5 (str. 63) przedstawia diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium, na poszczególnych etapach wyszukiwania. W pierwszym etapie wyszukiwania, wśród 162 abstraktów wyszukiwano abstrakty zawierające informacje o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej dla umeclidynium. Odnaleziono dwie publikacje (*PBAC 2014* [10], *SMC 2014* [7]), będące dokumentami przedstawiającymi wnioski z oceny technologii medycznej umeclidynium (UMEC, Incruse®) oraz jeden abstrakt konferencyjny (*Ismaila 2014* [8], bez odpowiednika w postaci publikacji pełnotekstowej, zawierającej szczegóły metodyki oraz wyników). Tabela 41 (str. 64) zawiera opis metodyki oraz wyników odnalezionych publikacji (*SMC 2014* [7], *PBAC 2014* [10], *Ismaila 2014* [8]).

**Tabela 36**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - Medline (baza PubMed)**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	Incruse	2
2.	umeclidinium	75
3.	umeclidinium bromide	28
4.	"GSK573719" [Supplementary Concept]	36
5.	"1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (alpha hydroxybenzhydryl) quinuclidinium bromide"	0
6.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
7.	"1 (2 ((benzyl) oxy) ethyl) 4 (hydroxydi (phenyl) methyl) 1 azabicyclo (2.2.2) octan 1 ium bromide"	0
8.	"4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 (2 (phenylmethoxy) ethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
9.	ellipta	37
10.	incruise ellipta	2
11.	gsk 573719	1
12.	gsk 573719a	0
13.	gsk-573719	1
14.	gsk-573719a	0
15.	gsk573719	39
16.	gsk573719a	0
17.	#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	100

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

**Tabela 37**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza Cochrane Library**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	incruse	1
2.	umeclidynium	69
3.	umeclidynium bromide	18
4.	GSK573719	22
5.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (alphahydroxybenzhydryl) quinuclidynium-bromide"	0
6.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
7.	"1 (2 ((benzyl) oxy) ethyl) 4 (hydroxydi (phenyl) methyl) 1 azabicyclo (2.2.2) octan 1 ium bromide"	0
8.	"4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 (2 (phenylmethoxy) ethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
9.	ellipta	20
10.	incruse ellipta	0
11.	gsk573719a	0
12.	gsk 573719	0
13.	gsk 573719a	0
14.	gsk-573719	0
15.	gsk573719a	0
16.	#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	98

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

**Tabela 38.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza Em-  
base**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	Incruse	13
2.	'umeclidinium'/exp OR umeclidinium	231
3.	'umeclidinium bromide'	29
4.	'gsk573719'	30
5.	'1 and 2 and benzyloxy and ethyl and 4 and alpha and hydroxybenzhydryl and quinuclidinium and bromide'	0
6.	'1 [2 (benzyloxy) ethyl] 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane'	0
7.	'1 [2 [(benzyl) oxy] ethyl] 4 [hydroxydi (phenyl) methyl] 1 azabicyclo [2.2.2] octan 1 ium bromide'	0
8.	'4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 [2 (phenylmethoxy) ethyl] 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane'	0
9.	ellipta	122
10.	'incrose ellipta'	10
11.	'gsk573719a'	0
12.	'gsk 573719'	32
13.	'gsk 573719a'	0
14.	'gsk-573719'	32
15.	'gsk573719a'	0
16.	#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	287

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

**Tabela 39.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	Incruse	1
2.	umeclidinium	4
3.	umeclidinium bromide	0
4.	gsk573719	0
5.	gsk573719a	0
6.	ellipta	4
7.	incrose ellipta	0
8.	gsk 573719	0
9.	gsk 573719a	0
10.	gsk-573719	0
11.	gsk-573719a	0
12.	#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	7

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

**Tabela 40.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - wyszukiwarka internetowa Google**



Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	„umeclidynium” „cost-effectiveness”	1 <sup>1</sup>
2.	„umeclidynium” „cost effectiveness”	1 <sup>1</sup>
3.	„umeclidynium” „cost-minimisation”	2 <sup>2,3</sup>
4.	„umeclidynium” „cost minimisation”	2 <sup>2,3</sup>
5.	łącznie	3 <sup>1,2,3</sup>

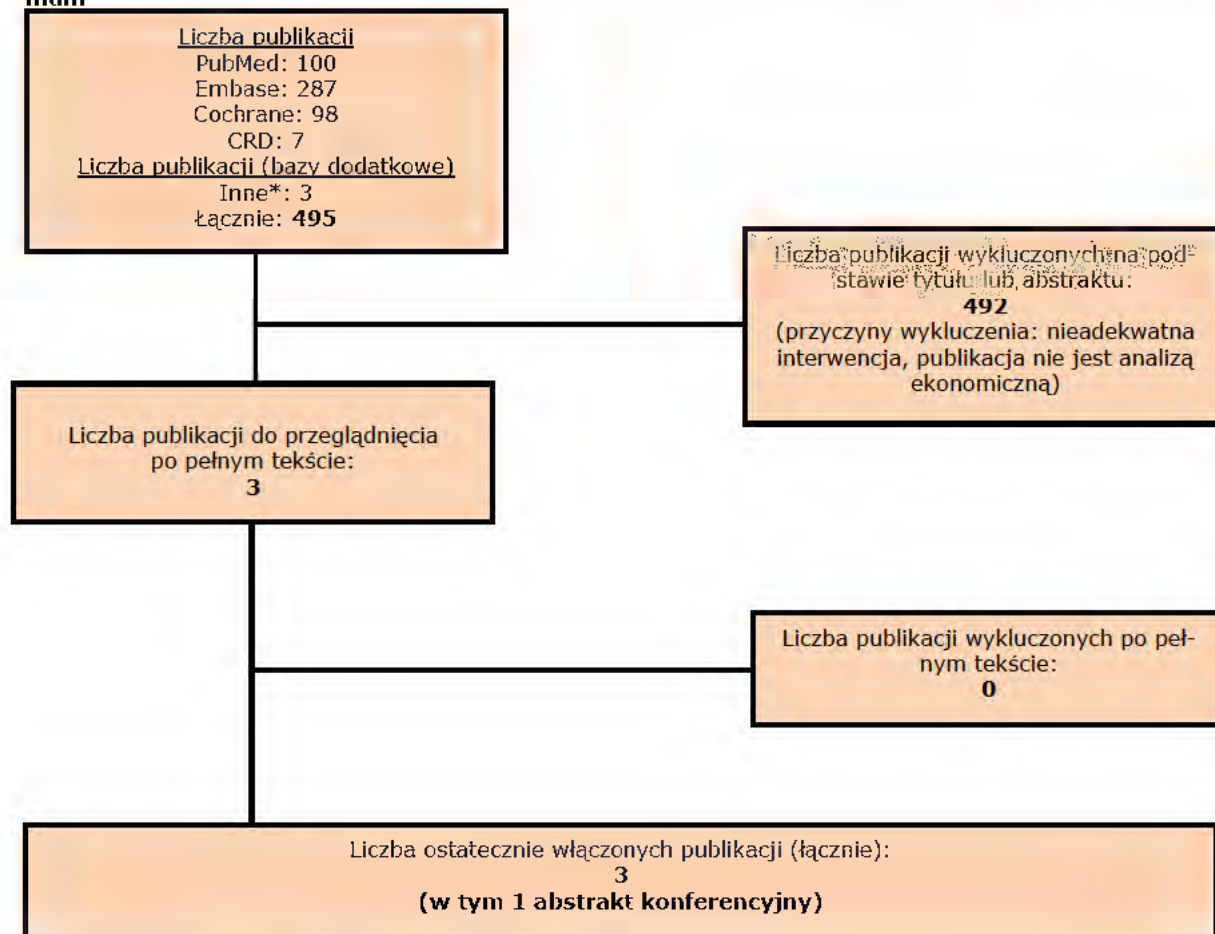
<sup>1</sup> <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2903982-5/abstract> (data dostępu 04.11.2015);

<sup>2</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidynium\\_Incruse\\_FINAL\\_November\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidynium_Incruse_FINAL_November_2014_for_website.pdf) (data dostępu 04.11.2015);

<sup>3</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/umeclidynium-psd-07-2014.pdf> (data dostępu 04.11.2015).

**Wykres 5.**

**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium**



\* wyszukiwarka internetowa Google (zobacz Tabela 40, str. 61).

## 6.4. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 41.

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania umeklidynium

	Ismaila 2014 [8]	PBAC 2014 [10]	SMC 2014 [7]
Forma publikacji	Abstrakt konferencyjny	Dokument przedstawiający wnioski z oceny technologii umeklidynium (UME, Incruse®)	Dokument przedstawiający wnioski z oceny technologii medycznej umeklidynium (UME, Incruse®)
Tytuł publikacji	Cost-effectiveness analysis of umecclidinium bromide compared to tiotropium bromide for symptomatic patients with COPD in the UK	UMECLIDINIUM (AS BROMIDE), 62.5 MICROGRAM/ACTUATION, INHALATION: POWDER FOR, 30 ACTUATIONS, INCRUSE® ELLIPTA®. Public Summary Document – July 2014 PBAC Meeting	Consortium. Umecclidinium, 55 micrograms, powder for inhalation (Incruse®). SMC No. (1004/14)
Porównywane technologie medyczne	Umeklidynium 62,5 µg raz dziennie (UMEC) vs tiotropium 18 µg raz dziennie (TIO)	Umeklidynium 62,5 µg raz dziennie (UMEC) vs tiotropium 18 µg raz dziennie (TIO)	Umeklidynium 62,5 µg (UMEC) vs 1) tiotropium 18 µg (TIO 18) 2) tiotropium 2.5 µg (5 µg raz dziennie) (TIO 5) 3) akliidynium 322 µg (AKLI) 4) glikopironium 44 µg (GLY)
Populacja	Pacjenci z POChP	Pacjenci z POChP	Pacjenci z POChP kwalifikujący się do stosowania leków z grupy LAMA
Kraj / waluta	Wielka Brytania / £	Australia / \$	Szkocja / £
Perspektywa	National Health Service	Nie podano informacji	National Health Service („NHS Scotland perspective“)
Model	Modelowanie przebiegu życia w oparciu o walidowane równania odwzorowujące przebieg progresji choroby. Model uwzględnił zaostrenia, lata życia, lata życia skorygowane o jakość oraz koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość.	Modelowano jedynie koszty stosowania leków	Modelowano jedynie koszty stosowania leków



	Ismaila 2014 [8]	PBAC 2014 [10]	SMC 2014 [7]																																																
Technika analityczna	Analiza koszty-użyteczność (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	Analiza minimalizacji kosztów	Analiza minimalizacji kosztów																																																
Składowe koszty	Koszty opieki zdrowotnej („Healthcare costs”); stan na lata 2011-2012. Przyjęto miesięczny koszt UMEC = TIO.	Koszty leków UMEC i TIO	Koszty leków UMEC, TIO 18, TIO 5, AKLI, GLY																																																
Dane dotyczące efektywności klinicznej	Zmiana (w porównaniu z wartością wyjściową) w FEV1 w 12. i 24. tygodniu. Dane pochodzą z porównania pośredniego (metodą Buchera) w ramach przeglądu systematycznego	Przyjęto, że UMEC i TIO są równie skuteczne, w oparciu o porównanie pośrednie, do którego włączono 18 badań RCT (2 dla UMEC i 16 dla TIO)	Przyjęto brak różnic w skuteczności (przewaga na korzyść UMEC nie była istotna statystycznie), w oparciu o porównanie pośrednie UMEC z TIO 18, AKLI oraz GLY; w oparciu o wskazania do stosowania, dwie dawki TIO 5 są równoważne jednej dawce TIO 18.																																																
Horyzont	Dożywni (20 lat)	1 rok	5 lat																																																
Użyteczność	Nie podano informacji	Nie uwzględniono	Nie uwzględniono																																																
Śmiertelność	Nie podano informacji	Nie podano informacji	Nie podano informacji																																																
Dyskontowanie	3,5% dla kosztów, przeżycia oraz QALY	Nie podano informacji	Zastosowano dyskontowanie; nie podano wartości stóp dyskontowych																																																
Wyniki	<p>Wyniki przeglądu systematycznego</p> <p>Zmiany FEV1 dla UMEC w stosunku do wartości początkowych w porównaniu do TIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w 12. tygodniu 18,06mL (95%CI: -19,11, 55,23; p=0,341),</li> <li>w 24. tygodniu 3-,97mL (95%CI: -38,30, 46,25; p=0,854)</li> </ul> <p>UMECC był terapią dominującą w stosunku do TIO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inkrementalne QALY = 0,0009</li> <li>inkrementalne lata życia = 0,0001</li> <li>redukcja kosztów = £4,54</li> </ul>	<p>Roczny koszt stosowania UMEC był równy rocznemu kosztowi stosowania TIO (\$73,65)</p>	<p>Koszty UMEC były mniejsze niż koszty TIO i AKLI. Koszty UMEC były równe kosztom GLY.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Oszczędności: UMEC vs ...</th> </tr> <tr> <th colspan="6">LAMA (dawka /mg)</th> </tr> <tr> <th colspan="6">Skumulowane zdyskontowane oszczędności w kolejnych latach:</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Rok 1</th> <th>Rok 2</th> <th>Rok 3</th> <th>Rok 4</th> <th>Rok 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TIO 18</td> <td>-£73,00</td> <td>-£143,53</td> <td>-£211,68</td> <td>-£277,52</td> <td>-£341,13</td> </tr> <tr> <td>TIO 5</td> <td>-£73,00</td> <td>-£143,53</td> <td>-£211,68</td> <td>-£277,52</td> <td>-£341,13</td> </tr> <tr> <td>AKLI</td> <td>-£13,38</td> <td>-£26,31</td> <td>-£38,81</td> <td>-£50,88</td> <td>-£62,54</td> </tr> <tr> <td>GLY</td> <td>£0,00</td> <td>£0,00</td> <td>£0,00</td> <td>£0,00</td> <td>£0,00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przy uwzględnieniu średniego kosztu technologii opcjonalnych, koszty UMEC były mniejsze o £69,22 w pierwszym roku (w 5. roku koszty były mniejsze o £323,47).</p>	Oszczędności: UMEC vs ...						LAMA (dawka /mg)						Skumulowane zdyskontowane oszczędności w kolejnych latach:							Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	TIO 18	-£73,00	-£143,53	-£211,68	-£277,52	-£341,13	TIO 5	-£73,00	-£143,53	-£211,68	-£277,52	-£341,13	AKLI	-£13,38	-£26,31	-£38,81	-£50,88	-£62,54	GLY	£0,00	£0,00	£0,00	£0,00	£0,00
Oszczędności: UMEC vs ...																																																			
LAMA (dawka /mg)																																																			
Skumulowane zdyskontowane oszczędności w kolejnych latach:																																																			
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5																																														
TIO 18	-£73,00	-£143,53	-£211,68	-£277,52	-£341,13																																														
TIO 5	-£73,00	-£143,53	-£211,68	-£277,52	-£341,13																																														
AKLI	-£13,38	-£26,31	-£38,81	-£50,88	-£62,54																																														
GLY	£0,00	£0,00	£0,00	£0,00	£0,00																																														

Aneks do analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

	<b>Ismaila 2014 [8]</b>	<b>PBAC 2014 [10]</b>	<b>SMC 2014 [7]</b>
<b>Wnioski autorów publikacji</b>	Przy koszcie UMEC równym kosztowi TIO, UMEC jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną	Wnioski z oceny technologii medycznej: UMEC powinien być traktowany jako równoważna opcja terapeutyczna względem tiotropium, glikopironium i akliдынium.	Wnioski z oceny technologii medycznej: UMEC jest alternatywną opcję terapeutyczną względem innych leków z grupy LAMA
<b>Analiza wrażliwości</b>	Analiza wrażliwości wskazała, że zakres zmienności głównych parametrów modelu nie wpływa na zmianę wniosków z wyników podstawowych. Nie podano informacji o typie analizy wrażliwości.	Nie podano informacji o przeprowadzeniu analizy wrażliwości	Nie podano informacji o przeprowadzeniu analizy wrażliwości

## 6.5. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego – na dzień złożenia wniosku – Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [24]. Poniższe informacje są w pełni zgodne z aktualnym – na dzień zakończenia niniejszego aneksu do analizy ekonomicznej – Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. [52]

**Tabela 42.**  
**Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	115,83	136,41	136,41	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	40,92
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82

Aneks do analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Incruse® (umeclidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkt. po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	124,11	145,11	140,62	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące	30%	46,68

## 6.6. DDD dla produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (tiotropium, glikopironium)

Tabela 43.  
Oszacowanie liczby DDD w opakowaniach jednostkowych produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (tiotropium, glikopironium)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	DDD [µg]	Liczba µg w opakowaniu jednostkowym <sup>3</sup>	Liczba DDD w opakowaniu <sup>4</sup>
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	44 <sup>1</sup>	30 kaps. × 44 µg/kaps.	30
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	18 <sup>2</sup>	30 kaps. × 18 µg/kaps	30
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	18 <sup>2</sup>	30 kaps. × 18 µg/kaps	30
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	18 <sup>2</sup>	30 kaps. × 18 µg/kaps	30
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	18 <sup>2</sup>	30 kaps. × 18 µg/kaps	30
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	5 <sup>2</sup>	60 dawek odmierzonych × 2,5 µg/dawka	30

<sup>1</sup> na podstawie danych WHO, [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03BB06](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB06) data dostępu 04.11.2015 r.

<sup>2</sup> na podstawie danych WHO, [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03BB04](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB04), data dostępu 04.11.2015 r.

<sup>3</sup> iloczyn zawartości opakowania jednostkowej i dawki jednostkowej;

<sup>4</sup> iloraz liczby µg w opakowaniu jednostkowym i DDD.

## 6.7. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incurse

Tabela 44. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incurse, przy aktualnej podstawie limitu finansowania

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Lek wyznaczający stawę limitu	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacji [PLN]
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkowej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	115,83	-	136,41	136,41	30%	40,92	95,49
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	tak	140,62	140,62	30%	42,19	98,43
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	[24]	140,62	140,62	ryczałt	3,20	137,42
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	-	146,24	140,62	30%	47,81	98,43
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	-	146,24	140,62	ryczałt	8,82	137,42
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	124,11	-	145,11	140,62	30%	46,68	98,43
Umeklidynium	Incurse, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony	1 inhalator (30 dawek)	█	█	█	█	█	█	█

## 6.8. Udziały w grupie limitowej 201.2, mierzone liczbą zrefundowanych opakowań

Tabela 45.  
 Udziały produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzone liczbą zrefundowanych opakowań

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Udział w liczbie zrefundowanych opakowań w grupie limitowej 201.2
Glikopironium	Seebri Breezhaler (30 kaps. 44 µg + 1 inhalator) odpł. 30%	11,29%
	Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. 30%	22,55%
Tiotropium	Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. 30%	3,17%
	Spiriva Respimat (30 dawek 5 µg + 1 inhalator Respimat) odpł. 30%	2,09%
	Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. ryczałt	55,15%
	Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. ryczałt	5,75%
	Łącznie	100%

Tabela została sporządzona na podstawie danych z analizy wpływu na budżet *Pawlik 2015* [18] (dane NFZ za okres I-VIII 2015 r. [18]).

## 6.9. Tablice trwania życia w Polsce

Tabela 46.  
Tablice trwania życia w Polsce (według Głównego Urzędu Statystycznego)

wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	kobiety	mężczyźni		kobiety	mężczyźni
1	0,000280	0,000280	51	0,002960	0,007470
2	0,000200	0,000190	52	0,003280	0,008250
3	0,000140	0,000130	53	0,003630	0,009080
4	0,000110	0,000110	54	0,004000	0,009970
5	0,000090	0,000100	55	0,004390	0,010930
6	0,000090	0,000100	56	0,004820	0,011950
7	0,000080	0,000100	57	0,005280	0,013020
8	0,000080	0,000100	58	0,005780	0,014160
9	0,000080	0,000090	59	0,006320	0,015360
10	0,000090	0,000090	60	0,006900	0,016630
11	0,000100	0,000090	61	0,007520	0,017960
12	0,000120	0,000100	62	0,008200	0,019350
13	0,000130	0,000120	63	0,008910	0,020810
14	0,000150	0,000170	64	0,009660	0,022320
15	0,000180	0,000260	65	0,010460	0,023900
16	0,000210	0,000390	66	0,011290	0,025550
17	0,000230	0,000550	67	0,012170	0,027290
18	0,000250	0,000730	68	0,013100	0,029150
19	0,000260	0,000860	69	0,014120	0,031160
20	0,000260	0,000950	70	0,015260	0,033340
21	0,000250	0,000980	71	0,016560	0,035750
22	0,000250	0,000990	72	0,018080	0,038430
23	0,000240	0,000980	73	0,019880	0,041410
24	0,000250	0,000980	74	0,022030	0,044750
25	0,000250	0,000980	75	0,024590	0,048470
26	0,000260	0,001000	76	0,027620	0,052620
27	0,000260	0,001030	77	0,031170	0,057230
28	0,000270	0,001080	78	0,035280	0,062300
29	0,000280	0,001140	79	0,040000	0,067870
30	0,000300	0,001180	80	0,045330	0,073930
31	0,000330	0,001250	81	0,051290	0,080500
32	0,000360	0,001320	82	0,057900	0,087580
33	0,000400	0,001400	83	0,065180	0,095180
34	0,000440	0,001500	84	0,073130	0,103310
35	0,000500	0,001620	85	0,081770	0,111990
36	0,000550	0,001770	86	0,091140	0,121260
37	0,000620	0,001930	87	0,101260	0,131120
38	0,000680	0,002120	88	0,112180	0,141630
39	0,000760	0,002340	89	0,123940	0,152860
40	0,000850	0,002580	90	0,136530	0,164750
41	0,000950	0,002840	91	0,150110	0,177540
42	0,001060	0,003120	92	0,164610	0,191080
43	0,001180	0,003430	93	0,180030	0,205360
44	0,001330	0,003770	94	0,196390	0,220390
45	0,001490	0,004140	95	0,213670	0,236170
46	0,001680	0,004560	96	0,231870	0,252690
47	0,001890	0,005020	97	0,250960	0,269940
48	0,002130	0,005540	98	0,270930	0,287900
49	0,002380	0,006120	99	0,291740	0,306550
50	0,002660	0,006770	100	0,313340	0,325860

Tabela została sporządzona na podstawie *Tablic trwania życia* [50].



## 7. SPIS TABEL

Tabela 1. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. <i>British Medical Research Council</i> ) [12, 13] .....	13
Tabela 2. Test CAT oceny wpływu POChP na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [12] .....	14
Tabela 3. Klasyfikacja zaostrzeń POChP [12] .....	15
Tabela 4. Ocena ryzyka zaostrzeń [16].....	15
Tabela 5. Stopnie obturacji [12] .....	16
Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2014) [17] .....	16
Tabela 7. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [12] .....	19
Tabela 8. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [12] .....	20
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy <i>Incruse®</i> .....	21
Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego <i>Incruse®</i> .....	22
Tabela 11 Współczynniki regresji: obliczenie należnej wartości $FEV_1$ .....	30
Tabela 12 Dane dotyczące skuteczności terapii wyrażonej w różnicy parametru $FEV_1$ <i>trough</i> . .....	31
Tabela 13. Parametry rozkładu skuteczności terapii wyrażonej jako $FEV_1$ <i>trough</i> przyjęte w modelu. ....	31
Tabela 14. Wartości średnie według kwestionariusza CAT dla stanów GOLD 1–4.....	32
Tabela 15. Różnice średnich zmian w zakresie ogólnej oceny objawów choroby wg testu CAT po 12 tyg. leczenia względem wartości wyjściowych; UMEC vs TIO ( <i>Feldman 2016</i> ) .....	32
Tabela 16. Średnia zmiana wartości kwestionariusza CAT po 3 miesiąca wykorzystana w modelu; UMEC vs TIO .....	32
Tabela 17. Parametry rozkładów wyników kwestionariusza CAT dla stanów GOLD 1–4.....	33
Tabela 18. Odsetki pacjentów według klasyfikacji GOLD A–D włączonych do badania <i>Feldman 2016</i> [37] .....	33
Tabela 19. Zakres losowanych wartości dla parametrów $FEV_1$ oraz CAT w zależności od inicjalnego stanu GOLD.....	33
Tabela 20 Prawdopodobieństwo zgonu związanego z POChP lub innych przyczyn w modelu .....	34
Tabela 21. Ceny detaliczne, kwoty refundacji oraz liczby DDD dla opakowań jednostkowych produktów leczniczych zawierających tiotropium i glikopironium, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2.....	35
Tabela 22. Średni koszt leku <i>Spiriva®</i> według kategorii odpłatności (zestawienie z kosztem leku <i>Incruse®</i> ).....	36
Tabela 23. Cena detaliczna, kwota refundacji oraz liczba DDD dla opakowania jednostkowego produktu leczniczego <i>Incruse</i> , po włączeniu do grupy limitowej 201.2 .....	37
Tabela 24 Wartości użyteczności stanów zdrowia zastosowanie w modelu .....	41
Tabela 25. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	42
Tabela 26. Zestawienie wyników zdrowotnych dla technologii medycznych UMEC i TIO .....	46



Tabela 27. Zestawienie wyników modelowania kosztów dla technologii medycznych UMEC i TIO....	47
Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej UMEC vs TIO .....	48
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości; UMEC vs TIO, perspektywa NFZ.....	49
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości; UMEC vs TIO, perspektywa NFZ+pacjent.....	51
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	55
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....	56
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....	56
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry.....	56
Tabela 35. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	58
Tabela 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - Medline (baza <i>PubMed</i> ) .....	59
Tabela 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza <i>Cochrane Library</i> .....	59
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza Embase.....	61
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza CRD .....	61
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - wyszukiwarka internetowa <i>Google</i> .....	61
Tabela 41. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania umeclidynium .....	64
Tabela 42. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2.....	67
Tabela 43. Oszacowanie liczby DDD w opakowaniach jednostkowych produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (tiotropium, glikopironium).....	69
Tabela 44. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego <i>Incruse</i> , przy aktualnej podstawie limitu finansowania .....	70
Tabela 45. Udziały produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzone liczbą zrefundowanych opakowań .....	71
Tabela 46. Tablice trwania życia w Polsce (według Głównego Urzędu Statystycznego).....	72



## 8. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Schemat modelowania przebiegu POChP .....	28
Wykres 2. Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2 z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2 .....	38
Wykres 3. Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2 z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2 .....	39
Wykres 4. ....	56
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium .....	63

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696. z późn. zmianami.
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zmianami.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Dostęp [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf), data dostępu 04.11.2015 r.
5. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla Incruse® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) Instytut Arcana sp. z o.o. Kraków, 2015 r.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Incruse.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002809/WC500167430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf), data dostępu 04.11.2015 r.
7. Scottish Medicines Consortium. Umecildinium, 55 micrograms, powder for inhalation (Incruse®). SMC No. (1004/14) [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umecildinium\\_Incruse\\_FINAL\\_November\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umecildinium_Incruse_FINAL_November_2014_for_website.pdf), data dostępu 04.11.2015 r.
8. Ismaila A, Roberts G, Punekar YS, O'Leary M. Cost-effectiveness analysis of umecildinium bromide compared to tiotropium bromide for symptomatic patients with COPD in the UK. *Value Health* 2014, Volume 17, Issue 7, Page A595. <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2903982-5/pdf>, data dostępu 04.11.2015.
9. Punekar YS, Roberts G, Ismaila A, O'Leary M: Cost effectiveness of umecildinium/vilanterol (UMEC/VI) combination therapy among symptomatic COPD patients. *Value Health* 2014, 17: A595. <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2903982-5/pdf>, data dostępu 04.11.2015.
10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). UMECLIDINIUM (AS BROMIDE), 62.5 MICROGRAM/ACTUATION, INHALATION: POWDER FOR, 30 ACTUATIONS, INCRUSE® ELLIPTA®. Public Summary Document- July 2014 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/umecildinium-psd-07-2014.pdf>, data dostępu 04.11.2015 r.
11. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, udostępniana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php> (stan na: listopad 2015).
12. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergorol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.

13. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; rozdz. Choroby dróg oddechowych, s. 628-817 (dostęp do wersji drukowanej).
14. Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (2): 112–120.
15. The European White Lung Book 2013. Chapter13 Chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Society*. <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (stan na: listopad 2015).
16. Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (supl,2):11-21.
17. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Dostępne online pod adresem. [http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Oct30.pdf](http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf), data dostępu 04.11.2015 r.
18. ██████████ Produkt leczniczy Incruse® (umeklidynium w dawce 55 µg) stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzelą w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza wpływu na budżet płatnika. Instytut Arcana sp. z o.o. Kraków, 2015 r.
19. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwits M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s. 1501-1539.
20. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-269. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/OT-269-Flixotide\\_fluticasonum.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/OT-269-Flixotide_fluticasonum.pdf), data dostępu: 04.11.2015 r.
21. Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002430/WC500133769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf), data dostępu 04.11.2015 r.
22. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva, [http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva\\_proszek\\_18ug.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva_proszek_18ug.pdf), data dostępu 04.11.2015 r.
23. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat, [http://leki.urpl.gov.pl/files/19\\_Spiriva\\_respimat.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Spiriva_respimat.pdf), data dostępu 04.11.2015 r.
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r.> data dostępu 04.11.2015 r.
25. Podstawy limitu (apteka). Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. [http://www.bip.mz.gov.pl/data/assets/excel\\_doc/0019/36370/Podstawy-limitu-apteka.xls](http://www.bip.mz.gov.pl/data/assets/excel_doc/0019/36370/Podstawy-limitu-apteka.xls), data dostępu 08.10.2015 r.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319e38.
27. Raport GlaxoSmithKline do badania Donohue 2013 (DB2113373) A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of

- GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (akronim badania: Donohue 2013) <https://gsk.sylogent.com/files/gsk-113373-clinical-study-report-redact-v03.pdf>, data dostępu 04.11.2015 r.
28. Church A, Beerah M, Brooks J, Mehta R, Shah P: Dose response of umeclidynium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. *BMC Pulm Med* 2014, 2014 Jan 6;14: 2-14.
  29. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, Catapano GA, Contini P, Mattei A, Puglisi G, Santoiemma L, Stanziola AA. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip. Respir Med.* 2014 Nov 22;9(1):60.
  30. Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2013; 14(1): 109.
  31. Wiśniewski D, Porzezińska M, Gruchała-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Słomiński JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(2):96-104.
  32. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* 2013 Jun;11(2):54-65.
  33. Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ, Cochrane GM. Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest.* 1997 Nov 5;112(5):1278-82.
  34. Ghobadi H, Ahari SS, Kameli A, Lari SM. The Relationship between COPD Assessment Test (CAT) Scores and Severity of Airflow Obstruction in Stable COPD Patients. *Tanaffos.* 2012;11(2):22-6.
  35. Nani Draman, Hazleena Mohamed Hasnan, Wan Mohd Izani Wan Mohamed, Mat Zuki Mat Jaeb. The Association of the COPD Assessment Test (Cat) Score with Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Grade among Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Outpatients in the North East of Peninsular Malaysia. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health.* 2013; 5(9): 596-607
  36. ██████████ Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Incruse® (umeclidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Instytut Arcana Sp. z o.o. 2015. Analiza została załączona do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Incruse®.
  37. ██████████  
██████████  
██████████ Praca nieopublikowana, załączona do odpowiedzi do pisma Ministra Zdrowia w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych (pismo Ministra Zdrowia numer: PLR.4600.3079.2015.1.KB).
  38. ██████████ Aneks do analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Incruse® (umeclidynium 55µg) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Instytut Arcana Sp. z o.o. Luty, 2016. Praca nieopublikowana, załączona do odpowiedzi do pisma Ministra Zdrowia w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych (pismo Ministra Zdrowia numer: PLR.4600.3079.2015.1.KB).
  39. GUS. Stan zdrowia Polaków 2009, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>; data dostępu: 04.02.2015

40. Wan et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology* 2014, 14:135
41. Rutten-van Mölken M, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium TIO the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* (2007) 8: 123–135.
42. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala J, Masa F, Vereá H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. May 2004; 59(5): 387–395.
43. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations TIO normal and low lung function from the Health Survey TIO England. *Eur Respir J*, 2004 Mar; 23(3): 456-63.
44. Gore CJ, Crockett AJ, Pederson DG, Booth ML, Bauman A, Owen N. Spirometric standards TIO healthy adult lifetime nonsmokers in Australia. *Eur Respir J*. 1995 May;8(5):773-82.
45. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax*. 1996 Mar;51(3):277-83.
46. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):179-87.
47. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, McCarthy DS, Morse JL, Zamel N. Reference values of pulmonary function tests TIO Canadian Caucasians. *Can Respir J*. 2004 Sep;11(6):414-24.
48. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, Rosenthal M, Corey M, Lebecque P, Cole TJ. Reference ranges TIO spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb 1;177(3):253-60. Epub 2007 Nov 15.
49. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman K, Cowie R, FitzGerald MJ, Aaron S, Marciniuk DD, Maltais F, O'Donnell DE, Goldstein R, Sin D; LHCE study investigators. Canadian prediction equations of spirometric lung function TIO Caucasian adults 20 to 90 years of age: results from the Canadian Obstructive Lung Disease (COLD) study and the Lung Health Canadian Environment (LHCE) study. *Can Respir J*. 2011 Nov-Dec;18(6):321-6.
50. GUS, Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2014. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2014.zip&sys=trwanie>, data dostępu 02.02.2016 r.
51. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. *Monitor Polski* 2015, Poz. 1070, <http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2015/1070>, data dostępu 02.02.2016 r.
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/Obwieszczenie-Ministra-Zdrowia-z-dnia-23-grudnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-stycznia-2016-r>, data dostępu 02.02.2016 r.
53. Prezentacja: 201316– SAC presentation. 10.08.2015 r. Praca niepublikowana; prezentacja wyników badania 201316, udostępniona przez wnioskodawcę, załączona do odpowiedzi do pisma Ministra Zdrowia w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych (pismo Ministra Zdrowia numer: PLR.4600.3079.2015.1.KB).



54. Boros PW. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland. A study using the EQ-5D questionnaire. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2012; 122 (3).
55. Miravittles M, Huerta A, Fernández-Villar JA, Alcázar B, Villa G, Forné C, Cuesta M, Crespo C, García-Río F. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Sep 5;12:120.
56. Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec Ł. Koszty przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów leczonych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej w Polsce. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 5: 337–342. [www.pneumonologia.viamedica.pl/darmowy\\_pdf.phtml?indeks=60&indeks\\_art=700](http://www.pneumonologia.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=60&indeks_art=700), data dostępu 11.02.2016 r.