

Budezonid/formoterol/glikopironium  
(Trixeo Aerosphere<sup>®</sup>) w leczeniu  
umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej  
obturacyjnej choroby płuc

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

**Autorzy**



**Dane kontaktowe**

HealthQuest sp. z o.o.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.

**Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.  
ul. Postępu 14,  
02-676 Warszawa  
tel. +48 22 2457300  
fax. +48 22 4853007  
[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
Słowa kluczowe.....	8
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Uzasadnienie kliniczne.....</b>	<b>11</b>
<b>3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena.....</b>	<b>13</b>
<b>4 Zakres analizy - minimalne wymagania .....</b>	<b>15</b>
<b>5 Perspektywa .....</b>	<b>17</b>
<b>6 Horyzont czasowy.....</b>	<b>18</b>
<b>7 Strategia i technika analityczna .....</b>	<b>19</b>
<b>8 Metodyka .....</b>	<b>20</b>
8.1 Analizowane koszty .....	20
8.1.1 Koszty leków .....	20
8.1.1.1 Dawkowanie .....	20
8.1.1.2 Koszt substancji czynnych .....	21
8.2 Dyskontowanie.....	23
8.3 Analiza wrażliwości .....	24
8.4 Analiza progowa .....	24
8.5 Wyniki zdrowotne .....	25
8.6 Podsumowanie założeń i parametrów .....	26
8.7 Walidacja.....	28
8.7.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	28
<b>9 Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....</b>	<b>29</b>
9.1 Analiza podstawowa .....	29
9.2 Analiza wrażliwości .....	31
9.3 Analiza progowa .....	32
9.4 Analiza wyników zdrowotnych i kosztów .....	33
<b>10 Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>35</b>
<b>11 Wyniki i wnioski końcowe .....</b>	<b>38</b>
<b>12 Aneks .....</b>	<b>39</b>
12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	39
12.2 Przegląd systematyczny użyteczności .....	43
12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	46
Spis rycin .....	49

Spis tabel .....	50
Bibliografia .....	52

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
BIA	analiza wpływu na budżet
BEK	beklometazon
BUD	budezonid
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FOR	formoterol
GLI	glikopironium
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
LABA	długo działający agonista receptora B (ang. <i>long-acting B adrenoceptor agonists</i> )
LAMA	długo działający antagonist receptoru muskarynowego (ang. <i>long-acting muscarinic antagonists</i> ), lek przeciwcholinergiczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
■	██
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
TIO	tiotropium

## Streszczenie

W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 inhalatorze, „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych inhalatorach, natomiast substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenia leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia budezonid/formoterol/glikopironium w 1 inhalatorze (BUD/FOR/GLI, Trixeo Aerosphere®, AstraZeneca AB) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 (ICS i LABA) lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LABA i LAMA) w porównaniu z dowolnym połączeniem<sup>2</sup>:

- budezonidu, formoterolu i glikopironium (BUD, FOR i GLI);
- budezonidu, formoterolu i tiotropium (BUD, FOR i TIO);
- beklometazonu, formoterolu i glikopironium (BEK, FOR i GLI).

Dodatkowo, w niniejszej analizie przedstawiono porównanie kosztów stosowania Trixeo Aerosphere® z ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory), w skład których wchodzi wszystkie leki dostępne w ramach wykazu leków refundowanych wskazane w leczeniu POChP, jak również ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory), przy założeniu struktury rynku takiej, jak w Analizie wpływu na budżet.

### Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych oraz opracowań wtórnych (patrz Analiza kliniczna) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w porównaniu do komparatorów, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy wnioskowaną urzędową cenę zbytu preparatu Trixeo Aerosphere® (160 µg budezonidu/5 µg formoterolu/7,2 µg glikopironium, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 1 inhalator, 120 dawek, 30 PDD) przyjęto na poziomie ██████████. Wnioskowane jest objęcie refundacją leku w ramach grupy limitowej

199.4, [redacted] oraz limicie refundacyjnym zgodnym z aktualnie obowiązującym w tej grupie. Dla przyjętych warunków refundacyjnych koszt leku Trixeo Aerosphere® dla płatnika wyniesie [redacted]

Koszty komparatorów przyjęto w oparciu o ceny z obwieszczenia Ministra Zdrowia, ważne udziałem w rynku poszczególnych opakowań w przeliczeniu na liczbę sprzedanych przepisanych dawek dobowych (PDD) na podstawie danych sprzedażowych NFZ (Komunikat DGL).

Koszty dziennych terapii oszacowano z uwzględnieniem PDD na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL). Jedynie w przypadku budezonidu (wszystkie opakowania) oraz flutykazonu (3 opakowania), gdzie w ChPL podano szeroki zakres możliwego dawkowania (np. 1-2 mg, 100-1000 µg), przyjęto DDD (zdefiniowana dawka dobową) wg WHO.

Użyteczność stanu zdrowia u polskich chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP przyjęto na podstawie publikacji Boros 2012, przy zastosowaniu polskich norm wg Golicki 2010.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności parametrów, takich jak rzeczywiste koszty refundacji komparatorów (na podstawie wartości refundacji podanej w komunikacie DGL) oraz dostęp Trixeo Aerosphere® w ramach katalogu D i E (część opakowań wydawanych bezpłatnie seniorom i ciężarnym), przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

## **Wyniki**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## **Wnioski**

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania preparatu Trixeo Aerosphere®, oferując terapię alternatywną w leczeniu chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP, przy czym wybór preparatu Trixeo Aerosphere® będzie związany z dodatkowymi wydatkami dla chorego.

Mając na uwadze korzyści wynikające ze stosowania produktów złożonych (większy komfort pacjenta, lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, a tym samym większa kontrola choroby, w tym mniejsze ryzyko zaostrzeń, hospitalizacji i zgonów<sup>25-29</sup>), zastosowanie wyższej dopłaty pacjenta jest uzasadnione. Analiza obecnych dopłat pacjenta wskazuje, że koszt terapii trójlekowej w postaci 2 inhalatorów (ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS) jest wyższy w porównaniu do kosztów terapii trójlekowej podawanej w 3 osobnych inhalatorach (ICS+LABA+LAMA).



## Słowa kluczowe

budezonid, formoterol, glikopironium, przewlekła obturacyjna choroba płuc, analiza ekonomiczna

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze (BUD/FOR/GLI<sup>1</sup>, Trixeo Aerosphere®, AstraZeneca AB) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 (ICS i LABA) lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (LABA i LAMA) w porównaniu z dowolnym połączeniem<sup>2</sup>:

- budezonidu, formoterolu i glikopironium - BUD, FOR i GLI;
- budezonidu, formoterolu i tiotropium - BUD, FOR i TIO;
- beklometazonu, formoterolu i glikopironium - BEK, FOR i GLI.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022).

Dodatkowo, w niniejszej analizie przedstawiono porównanie kosztów stosowania Trixeo Aerosphere® z ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory), w skład których wchodzi wszystkie leki dostępne w ramach wykazu leków refundowanych<sup>1</sup> wskazane w leczeniu POChP (bez postaci płynnych do nebulizacji), jak również ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory), przy założeniu struktury rynku takiej, jak w Analizie wpływu na budżet (patrz osobny dokument: ██████████ Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.).

W ramach Analizy klinicznej (patrz: ██████████ Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.) nie odnaleziono dowodów z badań klinicznych i opracowań wtórnych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Trixeo Aerosphere® w porównaniu do komparatorów, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

---

<sup>1</sup> W niniejszej analizie „/” oznacza preparat złożony w 1 inhalatorze, „+” oznacza skojarzenie leków w osobnych inhalatorach, natomiast substancje czynne oddzielone przecinkiem oznaczają dowolne połączenia leków (tj. preparaty złożone oraz skojarzenia leków w osobnych inhalatorach).

<sup>2</sup> Wyrażenie „dowolne połączenie” oznacza kombinację wszystkich leków w jednym inhalatorze lub wszystkich leków w osobnych inhalatorach lub 2 leków w jednym inhalatorze w połączeniu z 1 lekiem w osobnym inhalatorze (3 substancje czynne w 1, 2 lub 3 inhalatorach).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
Interwencja (I)	Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium, AstraZeneca AB)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budezonid, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie<sup>2</sup>;</li> <li>• budezonid, formoterol i tiotropium - dowolne połączenie<sup>2</sup>;</li> <li>• beklometazon, formoterol i glikopironium - dowolne połączenie<sup>2</sup>.</li> </ul>
Komparator dodatkowy (C <sub>1</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS/LABA/LAMA (1 inhalator);</li> <li>• ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory);</li> <li>• LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory);</li> <li>• ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory);</li> <li>• ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2, 3 inhalatory).*</li> </ul>
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),</li> <li>• perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta).</li> </ul>
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 miesięcy</li> </ul>
Parametry	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie,</li> <li>• koszty zakupu leków,</li> <li>• użyteczność stanu zdrowia.</li> </ul>
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Różnica kosztów stosowania Trixeo Aerosphere® i komparatorów (kosztów zakupu leków);</li> <li>• cena zbytu netto Trixeo Aerosphere®, przy której koszt stosowania leku i komparatorów jest równy zero;</li> <li>• oszacowanie kosztów terapii Trixeo Aerosphere®, współczynnika wyników zdrowotnych i kosztów dla komparatorów oraz urzędowej ceny zbytu Trixeo Aerosphere®, przy której koszty leku nie są wyższe niż koszty komparatora o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów.</li> </ul>

\* przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnie z Analizą wpływu na budżet.

## 2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie 2 badań RCT (ETHOS i KRONOS) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BUD/FOR/GLI vs BUD/FOR oraz 1 badania RCT (TRILOGY) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BEK/FOR/GLI vs BEK/FOR, w ramach analizy głównej przeprowadzono porównanie pośrednie, przy założeniu równości BUD/FOR i BEK/FOR (wspólny komparator), jako leków tej samej klasy (dodatkowo, DDD wg WHO dla BUD i BEK wynosi tyle samo, tj. 0,8 mg dla aerozolu i proszku do inhalacji oraz 1,5 mg dla roztworu do inhalacji), w wyniku którego wykazano brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. roczna częstość umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP, czas do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, odsetek pacjentów, u których wystąpiło umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie POChP, wzrost (poprawa) względem wartości początkowych porannej wartości FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki oraz <4 godz. po podaniu dawki w ciągu 24/26 tyg., redukcja średniego dobowego zużycia leków doraźnych względem wartości początkowych, odsetek dni bez użycia leków doraźnych, redukcja (poprawa) względem wartości początkowych wyniku SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), oceniającego jakość życia u chorych z POChP, odsetek chorych, u których wystąpił spadek (poprawa) wyniku SGRQ o  $\geq 4$  punkty, wzrost (poprawa) wyniku TDI (ocena zmiany stopnia nasilenia duszności), odsetek chorych, u których wystąpił wzrost (poprawa) wyniku TDI o  $\geq 1$ , redukcja (poprawa) całkowitego wyniku kwestionariusza E-RS (*EXACT [EXAcacerbations of Chronic pulmonary disease Tool]-Respiratory Symptoms*) oceniającego zaostrzenia POChP względem wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa również wykazała brak istotnych statystycznie różnic w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Zapalenie płuc oraz poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe także występowały z porównywalną częstością w grupach BUD/FOR/GLI oraz BEK/FOR/GLI.


Powyższe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa BUD/FOR/GLI i BEK/FOR/GLI potwierdzają wyniki opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu oraz analiza dodatkowych dowodów naukowych, w ramach których przeprowadzono porównanie pośrednie leków za pomocą wspólnego komparatora w subpopulacji chińskiej.

Nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie bezpośrednie lub pośrednie BUD/FOR/GLI z BUD, FOR i TIO, jednakże zgodnie z wynikami metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną częstością występowania zaostrzeń POChP łącznie, ciężkich zaostrzeń POChP, zgonów z jakiegokolwiek powodu, zgonów związanych z POChP, zapalenia płuc oraz dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych z BUD/FOR+TIO.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. BUD/FOR/GLI może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do BEK/FOR/GLI, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających

ryzyko ich stosowania. Dostępne dowody wskazują również na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo połączenia BUD/FOR/GLI oraz BUD/FOR+TIO. Nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie stosowania BUD/FOR/GLI w 1 inhalatorze oraz osobno w 2 lub 3 różnych inhalatorach.

Zgodnie z wynikami metaanaliz sieciowych BUD/FOR/GLI charakteryzuje się porównywalną skutecznością z innymi połączeniami ICS, LAMA i LABA zarówno w jednym, jak i osobnych inhalatorach, pod względem redukcji częstości zaostrzeń POChP oraz poprawy funkcjonowania płuc u chorych z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, co uzasadnia przeprowadzenie dodatkowego porównania kosztów BUD/FOR/GLI ze wszystkimi aktualnie refundowanymi terapiami trójlekowymi.

Szczegółowe oszacowanie wyników zdrowotnych przedstawiono w osobnym dokumencie:  Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.

Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium oraz komparatorów, koszt preparatu Trixeo Aerosphere® powinien być dostosowany do kosztu komparatorów. Tym samym, przy zachowaniu powyższego warunku istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy połączeniem budezonidu, formoterolu i glikopironium oraz komparatorami oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

### 3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena

Aktualnie produkt Trixeo Aerosphere® (budezonid/formoterol/glikopironium) nie jest refundowany w Polsce.<sup>1</sup>

Preparaty złożone zawierające w swoim składzie ICS, LABA i LAMA wskazane w leczeniu POChP obecnie refundowane są w ramach grupy limitowej 199.4, gdzie podstawę limitu stanowi lek Trimbow®.<sup>1</sup>

**Proponowane warunki finansowania Trixeo Aerosphere® obejmują włączenie produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi” (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej<sup>2</sup>).<sup>1</sup>**

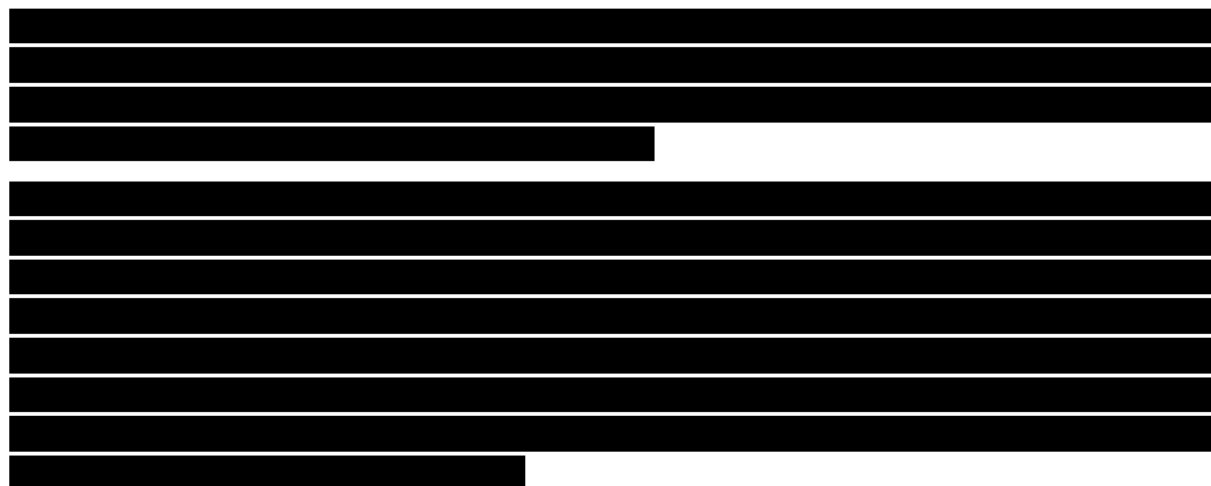
Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora B2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora B2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.<sup>3</sup>

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
  - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.<sup>2</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2022 roku ustalono na 3 010 PLN.<sup>4</sup>



Tab. 2. Wnioskowana cena Trixeo Aerosphere® (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	CZB, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	Koszt NFZ, PLN
Trixeo Aerosphere®, 1 inhalator, 120 dawek							

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; CZB - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.



## 4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej (patrz: [REDAKTOWANE]) Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.) nie pozwalają na wykazanie przewag wnioskowanej technologii nad komparatorami i odwrotnie.

**Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Trixeo Aerosphere® w porównaniu do komparatorów, wykonano analizę minimalizacji kosztów.**

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ)<sup>5</sup>: „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”



Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

## 5 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.<sup>5</sup>

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT; wersja 3.0) „analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).”<sup>6</sup>

W związku z powyższym, niniejszą analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

## 6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.<sup>6</sup>

W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia.

## 7 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania preparatu Trixeo Aerosphere® oraz komparatorów w analizowanej populacji chorych, zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, w związku z tym, że wyniki Analizy klinicznej (patrz: ██████████ ██████████ Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.) wskazują na porównywalną skuteczność stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w jednym inhalatorze oraz komparatorów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo*, w związku z brakiem wykazanych przewag dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków w przeprowadzonej analizie klinicznej.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365.

## 8 Metodyka

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków.

### 8.1 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku<sup>7</sup> POChP występuje głównie u osób starszych powyżej 60 r.ż., spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu wynosiła ok. 65 lat.<sup>8</sup>

Wszystkie koszty są podawane w PLN, uwzględniają obowiązujące od 1 września 2022 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia<sup>1</sup> określające warunki refundacji leków w Polsce oraz najnowsze dane sprzedażowe NFZ.<sup>9</sup>

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365 dni.

#### 8.1.1 Koszty leków

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu) i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

##### 8.1.1.1 Dawkowanie

Leki wskazane w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc bardzo często stosowane są również w innych schorzeniach, m.in. astma, eozynofilowe zapalenie oskrzeli, w związku z czym uznano, że zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*) wg WHO<sup>10</sup> nie będzie dobrze odzwierciedlała rzeczywistego dawkowania w POChP. Ponadto, w przypadku produktów złożonych w leczeniu POChP brak jest podanej wartości DDD wg WHO.

W związku z powyższym, w celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktów Lecznicych (ChPL) dostępnymi na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA)<sup>11</sup> lub Urzędu Rejestracji Produktów Lecznicych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>12</sup> - przepisana dawka dobową (PDD, ang. *prescribed daily dose*). Jedynie w przypadku budezonidu (wszystkie opakowania) oraz wybranych preparatów flutykazonu (3 opakowania: Flixotide 50 i 125 µg),

gdzie w ChPL podano pełen zakres możliwego dawkowania (np. 1-2 mg budezonidu, 100-1000 µg flutykazonu) przyjęto DDD wg WHO.<sup>10</sup>

### 8.1.1.2 Koszt substancji czynnych

W Polsce refundowane są poszczególne składowe produktu Trixeo Aerosphere® (budezonid, formoterol, glikopironium), produkty dwuskładnikowe zawierające w jednym inhalatorze zarówno ICS/LABA (budezonid/formoterol, beklometazon/formoterol, flutykazon/salmeterol), jak i LABA/LAMA (indakaterol/glikopironium, olodaterol/tiotropium, wilanterol/umeclidynium), a także produkty trójskładnikowe ICS/LABA/LAMA (beklometazon/formoterol/glikopironium - Trimbrow® oraz flutykazon/wilanterol/umeclidynium - Trelegy Ellipta®).

Ze względu na brak danych dotyczących udziału w rynku poszczególnych terapii trzyskładnikowych podawanych w postaci 1, 2 lub 3 inhalatorów, w niniejszej analizie minimalizacji kosztów osobno przedstawiono koszty poszczególnych komparatorów, tj. BUD/FOR+GLI, BUD+FOR+GLI, BEK/FOR/GLI, BEK/FOR+GLI, BUD/FOR+TIO i BUD+FOR+TIO (tj. refundowane połączenia dla budezonidu, formoterolu i glikopironium, budezonidu, formoterolu i tiotropium oraz beklometazonu, formoterolu i glikopironium).

Ponadto, przedstawiono oszacowania dla całej grupy leków ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA + LAMA, LABA/LAMA+ICS oraz ICS+LABA+LAMA, tj. uwzględniając wszystkie ICS (budezonid, cyklozoid, flutykazon, mometazon), LABA (formoterol, salmeterol), LAMA (glikopironium, tiotropium, umeclidynium), ICS/LABA (budezonid/formoterol, beklometazon/formoterol, flutykazon/salmeterol), LABA/LAMA (indakaterol/glikopironium, olodaterol/tiotropium, umeclidynium/wilanterol), ICS/LABA/LAMA (beklometazon/formoterol/glikopironium - Trimbrow® i flutykazon/wilanterol/umeclidynium - Trelegy Ellipta) refundowane w leczeniu POChP.

Dodatkowo, w niniejszej analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wszystkie możliwe połączenia ICS, LABA i LAMA łącznie, przy uwzględnieniu struktury rynku przedstawionej w tabeli poniżej. Szczegóły dotyczące sposobu szacowania udziałów w rynku poszczególnych terapii przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED] Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.

Tab. 3. Udział w rynku terapii trójlekových w leczeniu POChP.

Terapia trójlekowa	BC	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

SUMA	100%	

W oszacowaniach przyjęto średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-czerwiec 2022 raportowanych przez DGL, przeliczonych na liczbę sprzedanych PDD.<sup>9</sup>

Pominięto koszty preparatów, których wskazania refundacyjne nie obejmowały POChP oraz preparaty w postaci płynnej do nebulizacji.

W oszacowaniach pominięto koszt preparatu Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną, gdyż zalecone dawkowanie 2xd wg ChPL nie pozwoli na uzyskanie dawki dobowej odpowiadającej Trixeo Aerosphere®.<sup>14</sup> Podobnie, pominięto koszty preparatu Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg/dawkę inh., gdyż zgodnie z ChPL osiągnięcie dawki dobowej zalecanej w leczeniu POChP możliwe jest tylko z zastosowaniem preparatu o większej dawce, tj. Flurhinal, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg/dawkę inh.<sup>15</sup>

Większość preparatów tiotropium sprzedawanych jest za odpłatnością ryczałtową (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub><50% oraz ujemną próbą rozkurczową) lub 30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji)<sup>1</sup>, jednak dane sprzedażowe DGL nie pokazują, ile opakowań w ramach jakiej odpłatności, zostało sprzedanych. Zgodnie z danymi przedstawionymi w APD, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP (stopień III i IV) ma średnio 25% chorych (pominięto wartość 3,2% z publikacji Siatkowska 2010<sup>16</sup>, ze względu na znaczne odchylenie od pozostałych danych).<sup>17,18,19</sup>

**Tab. 4. Odsetek chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP.**

Źródło	Stopień III	Stopień IV	Suma
Jassem 2010 <sup>17</sup> , Nowicka 2012 <sup>18</sup>	15,3%	2,7%	18%
Majzel 2009 <sup>19</sup>	26%	6%	32%
Średnia			25%

W związku z powyższym w przypadku tiotropium, udział preparatów sprzedawanych za odpłatnością ryczałtową (ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV<sub>1</sub><50% oraz ujemną próbą rozkurczową) oraz 30% (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji) przyjęto na odpowiednio 25% i 75%.

W analizie podstawowej uwzględniono koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ<sup>1</sup>, natomiast w analizie wrażliwości (scenariusz SA 1) koszty komparatorów oszacowano na podstawie komunikatu DGL<sup>9</sup> za okres styczeń-czerwiec 2022

(wartość refundacji/liczba sprzedanych PDD), który uwzględnia darmowe opakowania wydawane seniorom (katalog D, 75+) oraz ciężarnym (katalog E).

W scenariuszu SA 2 analizy wrażliwości przedstawiono oszacowania przy założeniu, że Trixeo Aerosphere® również wydawany jest bezpłatnie seniorom (katalog D, 75+) oraz ciężarnym (katalog E). Odsetek pacjentów korzystających z bezpłatnych opakowań przyjęto [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W scenariuszu tym, koszty komparatorów oszacowano na podstawie komunikatu DGL.<sup>9</sup>

W tabeli poniżej przedstawiono koszt dziennej terapii Trixeo Aerosphere® oraz poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład komparatorów.

**Tab. 5. Koszt dziennej terapii lekami wchodzącymi w skład terapii trójlekowych będących przedmiotem niniejszej analizy.**

Lek	NFZ-obwieszczenie	NFZ-DGL	NFZ i pacjent
Trixeo Aerosphere®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BUD	1,08	1,14	1,42
FOR	1,64	1,68	1,76
GLI	2,19	3,09	3,13
TIO	2,60	3,07	3,57
BUD/FOR	3,36	3,45	4,09
BEK/FOR	3,36	3,48	4,02
BEK/FOR/GLI	4,73	5,58	6,75
ICS	1,14	1,18	1,40
LABA	1,67	1,71	1,81
LAMA	2,54	3,08	3,53
ICS/LABA	3,21	3,28	3,67
LABA/LAMA	4,05	4,74	5,83
ICS/LABA/LAMA	4,73	5,58	6,75

BEK - beklometazon; BUD - budezonid; FOR - formoterol; GLI - glikopironium; ICS - kortykosteroidy wziewne; LABA - długo działający agonista receptora  $\beta$ ; LAMA - długo działający antagonist receptoru muskarynowego; TIO - tiotropium.

## 8.2 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.<sup>5</sup>



Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

## 8.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności danych wejściowych.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.2.

Tab. 6 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Koszt komparatorów	Obwieszczenie MZ	Komunikat DGL	Uwzględniono rzeczywiste koszty, jakie ponosi NFZ i pacjent, które są odpowiednio wyższe i niższe (koszt z perspektywy wspólnej pozostaje bez zmian) w porównaniu do cen z obwieszczenia, ze względu na bezpłatne wydawanie wybranych opakowań seniorom 75+ i kobietom w ciąży. Koszt Trixeo Aerosphere® w tym wariantcie pozostaje bez zmian - dostępność tylko w ramach katalogu A.
SA 2	Dostępność Trixeo Aerosphere®	W ramach katalogu A	W ramach katalogu A, D i E	Przyjęto założenie, że Trixeo Aerosphere® oprócz dostępu w ramach katalogu A, będzie dodatkowo wydawany bezpłatnie seniorom 75+ i kobietom ciężarnym [redacted] w wariantcie tym koszt komparatorów przyjęto w oparciu o komunikat DGL jak w SA 1.

## 8.4 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań<sup>5</sup> wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii

opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz. 9.3.

## 8.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.<sup>5</sup>

W ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność Trixeo Aerosphere® oraz komparatorów, stąd wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma żadnego wpływu na analizę, jednakże przedstawiono to oszacowanie ze względów formalnych.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *the Center for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 18.08.2022 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (patrz Aneks 12.2). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwanie ograniczono do populacji polskich chorych z POChP. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Badania włączano do systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły polskiej populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, w szczególności o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim;
- głównym celem pracy był pomiar użyteczności stanów zdrowia u chorych z POChP;

- użyteczności zmierzono bezpośrednio za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQol-5D),
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Diagram wg QUOROM<sup>20</sup>/PRISMA<sup>21</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w POChP oraz listę publikacji włączonych przedstawiono w Aneksie 12.2.

Do przeglądu włączono 1 badanie, Boros 2012<sup>22</sup>, zawierające wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L uzyskane w populacji chorych z POChP, w której 80,4% pacjentów charakteryzowała choroba o nasileniu umiarkowanym (53,9%) lub ciężkim (26,5%). Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki odsetek pacjentów o łagodnym i bardzo ciężkim nasileniu choroby przyjęto, że wartości uzyskane na podstawie badania Boros 2012<sup>22</sup> w dobrym stopniu oddają stan polskich chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP.

Badanie Boros 2012<sup>22</sup> zawiera wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L, przedstawione w formie odpowiedzi na poszczególne pytania (np. 22222 - najczęstszy w badaniu wzór odpowiedzi) oraz liczbę i odsetek pacjentów, którzy udzielili poszczególnych odpowiedzi. Wartość użyteczności dla całkowitej populacji chorych w badaniu obliczono przypisując poszczególnym wzorom odpowiedzi wartości użyteczności na podstawie publikacji Golicki 2010<sup>23</sup> oraz uwzględniając odsetki pacjentów odpowiadających w dany sposób (średnia ważona wartości użyteczności odpowiadającym wynikom z Boros 2012). Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu „Użyteczności” w pliku Excel.

Publikacja Boros 2012<sup>22</sup> nie podaje wzorów odpowiedzi, których udzielało mniej niż 1,2% uczestników badania (razem 12,5% ogółu populacji biorącej udział w badaniu). Przyjęto założenie, że 12,5% pacjentów, dla których nieznane są wzory odpowiedzi charakteryzuje średnia wartość użyteczności dla populacji, dla której znane są wzory odpowiedzi całości populacji.

Tab. 7. Wartość użyteczności wykorzystana w analizie.

Podejście do brakujących danych dla 12,5% uczestników badania Boros 2012	Oszacowana wartość użyteczności
Przypisanie 12,5% pacjentom średniej wartości użyteczności, oszacowanej dla pacjentów, dla których znane są wzory odpowiedzi.	0,828

## 8.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej Analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy BUD/FOR/GLI a komparatorami;
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta;

- przyjęto horyzont czasowy równy 12 miesięcy (365 dni), w związku z czym nie dyskutowano wyników ani efektów zdrowotnych;
- dawkowanie poszczególnych leków przyjęto zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (PDD), jedynie w przypadku budezonidu (wszystkie opakowania) i flutykazonu (3 opakowania) przyjęto DDD wg WHO, ponieważ w ChPL podano szeroki zakres dawkowania (np. 1-2 mg/d, 100-1000 µg/d);
- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków ważonych udziałem w rynku, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie styczeń-czerwiec 2022 opublikowanych w komunikacie DGL, przeliczonych na liczbę sprzedanych PDD;
- wnioskowaną cenę preparatu Trixeo Aerosphere® (120 dawek) przyjęto na poziomie [REDACTED] (cena zbytu netto), w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym lek będzie dodatkowo dostępny w ramach katalogu D i E [REDACTED]  
[REDACTED]
- koszty komparatorów przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych NFZ; w analizie wrażliwości testowano koszty komparatorów w oparciu o wartość refundacji i liczbę sprzedanych PDD wg komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2022 (w celu uwzględnienia opakowań wydawanych bezpłatnie seniorom i ciężarnym).

Zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań i kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 8. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.**

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Założenie
Liczba dni w roku	365	Założenie
Wyniki zdrowotne	0,828	Boros 2012 <sup>22</sup> /Golicki 2010 <sup>23</sup>
Koszty, PLN/PDD, NFZ-Obwieszczenie MZ/NFZ-DGL/NFZ+pacjent		
Trixeo Aerosphere®	[REDACTED]	dane Wnioskodawcy, komunikat DGL <sup>9</sup>
BUD	1,08/1,14/1,42	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
FOR	1,64/1,68/1,76	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
GLI	2,19/3,09/3,13	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
TIO	2,6/3,07/3,57	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
BUD/FOR	3,36/3,45/4,09	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
BEK/FOR	3,36/3,48/4,02	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
BEK/FOR/GLI	4,73/5,58/6,75	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
ICS	1,14/1,18/1,4	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
LABA	1,67/1,71/1,81	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
LAMA	2,54/3,08/3,53	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
ICS/LABA	3,21/3,28/3,67	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>
LABA/LAMA	4,05/4,74/5,83	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
ICS/LABA/LAMA	4,73/5,58/6,75	Obwieszczenie MZ <sup>1</sup> , komunikat DGL <sup>9</sup>

## 8.7 Walidacja

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

### 8.7.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>20</sup>/PRISMA<sup>21</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub kosztów-konsekwencji dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w porównaniu z inną terapią trójlekową składającą się z ICS, LABA i LAMA w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w porównaniu z inną terapią trójlekową składającą się z ICS, LABA i LAMA w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do dnia 18 sierpnia 2022 r. nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

## 9 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania Trixeo Aerosphere® w porównaniu do komparatorów.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.3) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.4).

Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

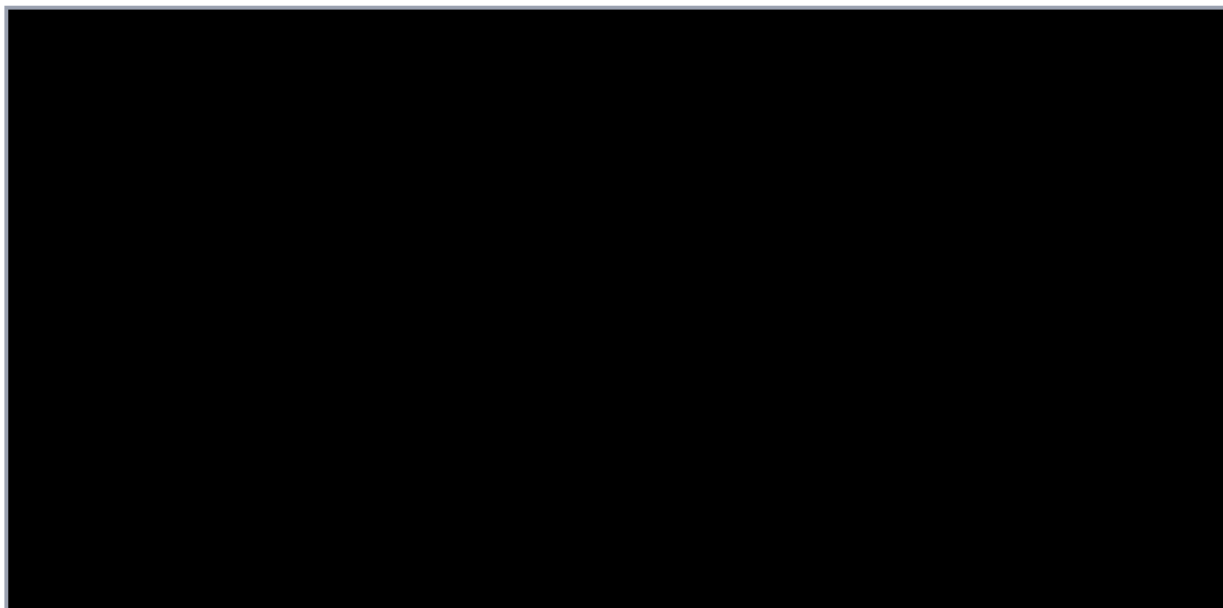
### 9.1 Analiza podstawowa

Tab. 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Koszty, PLN	Różnica, PLN	Koszty, PLN	Różnica, PLN
Trixeo Aerosphere	■	-	■	-
BUD/FOR+GLI	2 024	■	2 633	■
BUD+FOR+GLI	1 791	■	2 302	■
BEK/FOR/GLI	1 726	■	2 465	■
BEK/FOR+GLI	2 023	■	2 607	■
BUD/FOR+TIO	2 174	■	2 796	■
BUD+FOR+TIO	1 942	■	2 465	■
ICS/LABA/LAMA	1 726	■	2 465	■
ICS/LABA+LAMA	2 097	■	2 628	■
LABA/LAMA+ISC	1 894	■	2 640	■
ICS+LABA+LAMA	1 953	■	2 462	■
ICS, LABA i LAMA*	1 985	■	2 584	■

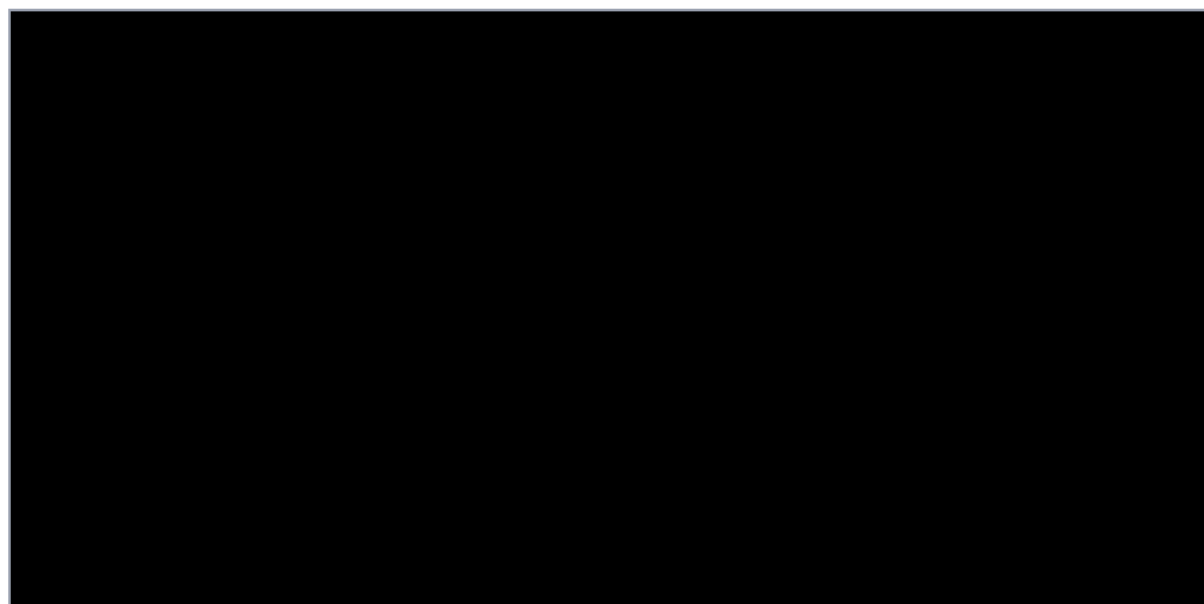
\* wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory, przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnej z Analizą wpływu na budżet, tj. ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS, ICS+LABA+LAMA - odpowiednio ■

**Ryc. 1. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ.**



\* wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory, przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnej z Analizą wpływu na budżet, tj. ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS, ICS+LABA+LAMA - odpowiednio [REDACTED]

**Ryc. 2. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.**



\* wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory, przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnej z Analizą wpływu na budżet, tj. ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS, ICS+LABA+LAMA - odpowiednio [REDACTED]

## 9.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów w poszczególnych wariantach analizy znajduje się w rozdz. 8.3.

Uwzględnienie rzeczywistych kosztów zakupu komparatorów zgodnie z wartością refundacji wg komunikatu DGL w scenariuszu 1A spowodowało wzrost kosztów komparatorów z perspektywy NFZ. W scenariuszu 1A koszt Trixeo Aerosphere® dla NFZ wynosi tyle samo, co w analizie podstawowej: [REDACTED]

W scenariuszu SA 2 koszt Trixeo Aerosphere® dla NFZ jest wyższy w porównaniu do analizy podstawowej i wynosi [REDACTED]. Przy uwzględnieniu bezpłatnego udostępniania leków seniorom i ciężarnym, koszty Trixeo Aerosphere® będą [REDACTED]

Koszty Trixeo Aerosphere® oraz komparatorów z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w obu wariantach analizy wrażliwości pozostały takie same, jak w analizie podstawowej - uwzględnienie bezpłatnego wydawania leków seniorom i ciężarnym powoduje jedynie przeniesienie części kosztów z pacjenta na NFZ, bez wpływu na koszt wspólny.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Δ koszty, PLN	Różnica vs BC, PLN	Δ koszty, PLN	Różnica vs BC, PLN
<b>SA 1</b>				
BUD/FOR+GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BUD+FOR+GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BEK/FOR/GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BEK/FOR+GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BUD/FOR+TIO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BUD+FOR+TIO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
ICS/LABA/LAMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
ICS/LABA+LAMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
LABA/LAMA+ISC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
ICS+LABA+LAMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
ICS, LABA i LAMA*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
<b>SA 2</b>				
BUD/FOR+GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BUD+FOR+GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BEK/FOR/GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BEK/FOR+GLI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%
BUD/FOR+TIO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0%



Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Δ koszty, PLN	Różnica vs BC, PLN	Δ koszty, PLN	Różnica vs BC, PLN
BUD+FOR+TIO	■	■	■	0%
ICS/LABA/LAMA	■	■	■	0%
ICS/LABA+LAMA	■	■	■	0%
LABA/LAMA+ISC	■	■	■	0%
ICS+LABA+LAMA	■	■	■	0%
ICS, LABA i LAMA*	■	■	■	0%

\* wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory, przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnej z Analizą wpływu na budżet, tj. ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS, ICS+LABA+LAMA - odpowiednio ■

### 9.3 Analiza progowa

Koszt terapii Trixeo Aerosphere® z perspektywy NFZ zależy od wysokości limitu finansowania. Podstawę limitu finansowania w grupie 199.4 stanowi lek Trimbaw®. ■

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości) z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej, tj. preparatu Trixeo Aerosphere®, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji i komparatora jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku analizy podstawowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta cena zbytu netto za opakowanie Trixeo Aerosphere, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie ■

Koszty Trixeo Aerosphere® oraz komparatorów z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w obu wariantach analizy wrażliwości są takie same, jak w analizie podstawowej, w związku z czym oszacowane poniżej ceny progowe odnoszą się także do analizy wrażliwości.

Tab. 11. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości): cena zbytu netto za opakowanie Trixeo Aerosphere®, przy której różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.

Wariant analizy	Cena	Zmiana
BUD/FOR+GLI	■	■
BUD+FOR+GLI	■	■
BEK/FOR/GLI	■	■
BEK/FOR+GLI	■	■

Wariant analizy	Cena	Zmiana
BUD/FOR+TIO	██████	██████
BUD+FOR+TIO	██████	██████
ICS/LABA/LAMA	██████	██████
ICS/LABA+LAMA	██████	██████
LABA/LAMA+ISC	██████	██████
ICS+LABA+LAMA	██████	██████
ICS, LABA i LAMA*	██████	██████

\* wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory, przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnej z Analizą wpływu na budżet, tj. ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS, ICS+LABA+LAMA - odpowiednio ██████████

## 9.4 Analiza wyników zdrowotnych i kosztów

Koszty stosowania poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 9.1 i 0. Wyniki zdrowotne (użyteczność) przyjęto na poziomie 0,828 (patrz rozdz. 8.5)

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższych tabelach.

Lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to BEK/FOR/GLI z perspektywy NFZ i BUD+FOR+GLI z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 12. Współczynniki wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
<b>BC</b>		
BUD/FOR+GLI	0,000409	0,00031
BUD+FOR+GLI	0,000462	0,00036
BEK/FOR/GLI	0,000480	0,00034
BEK/FOR+GLI	0,000409	0,00032
BUD/FOR+TIO	0,000381	0,00030
BUD+FOR+TIO	0,000426	0,00034
ICS/LABA/LAMA	0,000480	0,00034
ICS/LABA+LAMA	0,000395	0,00032
LABA/LAMA+ISC	0,000437	0,00031
ICS+LABA+LAMA	0,000424	0,00034
ICS, LABA i LAMA*	0,000417	0,00032
<b>SA 1 i 2</b>		
BUD/FOR+GLI	0,000409	0,000315
BUD+FOR+GLI	0,000462	0,000360
BEK/FOR/GLI	0,000480	0,000336
BEK/FOR+GLI	0,000409	0,000318
BUD/FOR+TIO	0,000381	0,000296
BUD+FOR+TIO	0,000426	0,000336

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
ICS/LABA/LAMA	0,000480	0,000336
ICS/LABA+LAMA	0,000395	0,000315
LABA/LAMA+ISC	0,000437	0,000314
ICS+LABA+LAMA	0,000424	0,000336
ICS, LABA i LAMA*	0,000417	0,000320

\* wszystkie możliwe połączenia, tj. 1, 2 lub 3 inhalatory, przy uwzględnieniu struktury rynku zgodnej z Analizą wpływu na budżet, tj. ICS/LABA/LAMA, ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS, ICS+LABA+LAMA - odpowiednio [REDACTED]

Z perspektywy NFZ urzędowa cena zbytu za opakowanie Trixeo Aerosphere®, przy której koszt stosowania Trixeo Aerosphere® nie jest wyższy niż koszt Trimbow® [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta urzędowa cena zbytu za opakowanie Trixeo Aerosphere®, przy której koszt stosowania Trixeo Aerosphere® nie jest wyższy niż koszt BUD+FOR+GLI wynosi [REDACTED]

Tab. 13. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Trixeo Aerosphere®, przy której koszt stosowania Trixeo Aerosphere® nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów.

Perspektywa	Cena progowa, PLN	Zmiana w odniesieniu do BC
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]

## 10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów stosowania połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze (BUD/FOR/GLI, Trixeo Aerosphere®, AstraZeneca AB) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora  $\beta_2$  z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego w porównaniu z BUD/FOR+GLI, BUD+FOR+GLI, BEK/FOR/GLI, BEK/FOR+GLI, BUD/FOR+TIO oraz BUD+FOR+TIO. Dodatkowo, w analizie przedstawiono porównanie kosztu Trixeo Aerosphere® z ICS/LABA/LAMA (1 inhalator), ICS/LABA+LAMA (2 inhalatory), LABA/LAMA+ICS (2 inhalatory), ICS+LABA+LAMA (3 inhalatory) oraz ICS, LABA i LAMA (wszystkie możliwe połączenia - 1, 2 oraz 3 inhalatory - z uwzględnieniem struktury rynku [REDACTED])

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii połączeniem BUD/FOR/GLI w porównaniu do komparatorów, wykonano analizę minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy.

W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskutowano efektów, ani kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych z 2018 roku<sup>7</sup> POChP występuje głównie u osób starszych powyżej 60 r.ż., spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana wieku chorych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu wynosiła ok. 65 lat.<sup>8</sup>

W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy urzędową cenę zbytu preparatu Trixeo Aerosphere® (160 µg budezonidu/5 µg formoterolu/7,2 µg glikopironium, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 1 inhalator, 120 dawek, 30 PDD) przyjęto na poziomie [REDACTED]

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku w ramach grupy limitowej 199.4, przy odpłatności [REDAKTOWANE] oraz limicie refundacyjnym zgodnym z aktualnie obowiązującym w tej grupie. Dla przyjętych warunków refundacyjnych koszt leku Trixeo Aerosphere® dla płatnika wyniesie [REDAKTOWANE]

Koszty komparatorów przyjęto w oparciu o ceny z obwieszczenia Ministra Zdrowia<sup>1</sup>, ważne udziałem w rynku poszczególnych opakowań (w przeliczeniu na liczbę sprzedanych PDD) na podstawie danych sprzedażowych NFZ.<sup>9</sup> W analizie wrażliwości testowano koszty ponoszone przez NFZ na podstawie wartości refundacji wg komunikatu DGL, w celu uwzględnienia opakowań bezpłatnie wydawanych seniorom i ciężarnym.

Koszty dobowych terapii oszacowano z uwzględnieniem PDD (przepisanych dawek dobowych) na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego (CHPL). Jedynie w przypadku budezonidu (wszystkie opakowania) oraz flutykazonu (3 opakowania) przyjęto DDD (zdefiniowana dawka dobową) wg WHO, ponieważ w CHPL podano szeroki zakres możliwego dawkowania.

W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnych, przyjęto efekt zdrowotny równy 0,828, tj. wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z POChP w Polsce, przy czym zdecydowaną większość stanowili pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby (80,4%).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Koszty interwencji i komparatorów z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są takie same bez względu na to, czy źródłem szacowanych kosztów jest Obwieszczenie MZ czy komunikat DGL, w związku z czym wyniki i wnioski w analizie podstawowej i poszczególnych wariantach analizy wrażliwości są takie same.

[REDAKTOWANE] obecnie spośród inhalatorów zawierających 3 substancje czynne łącznie w leczeniu POChP w ramach wykazu leków refundowanych dostępny jest jedynie lek Trimbrow® i Trelegy Ellipta®. Trixeo Aerosphere® będzie zatem jedną z trzech opcji terapeutycznych (każda o innym składzie) dla chorych z POChP zawierających w 1 inhalatorze 3 substancje czynne. Zgodnie z Rekomendacją Prezesa AOTMiT dla Trelegy Ellipta® stosowanie produktu złożonego zawierającego 3 substancje czynne w 1 inhalatorze związane jest z podniesieniem komfortu pacjenta.<sup>24</sup> Z kolei doniesienia naukowe wskazują

na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich (*compliance* i *adherence*), co przekłada się na większą skuteczność leczenia, a tym samym większą kontrolę choroby, w tym redukcję ryzyka zaostrzeń, hospitalizacji i zgonu.<sup>25,26,27,28</sup> Wyniki najnowszego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Hiszpanii w latach 2018-2019 potwierdzają, że zastosowanie preparatów złożonych (Trimbow, Trelegy Ellipta) w porównaniu do terapii skojarzonych (głównie ICS/LABA+LAMA i LABA/LAMA+ICS) u chorych z umiarkowaną lub ciężką POChP powoduje większą wytrwałość w stosowaniu się do zaleceń lekarskich (o 37%), co prowadzi do redukcji ryzyka zgonu (o 33%), zaostrzeń (o 32%) i zużycia zasobów medycznych, tym samym generując oszczędności.<sup>29</sup>

Wskazana powyżej wartość dodana związana z minimalizowaniem liczby inhalatorów stosowanych jednocześnie uzasadnia wyższe dopłaty pacjenta. Analiza kosztów z perspektywy pacjenta wskazuje, że koszt terapii trójlekowej w postaci 2 inhalatorów (ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS) jest wyższy w porównaniu do kosztów terapii trójlekowej podawanej w 3 osobnych inhalatorach (ICS+LABA+LAMA).

**Tab. 14. Analiza dopłat pacjenta w przypadku aktualnie stosowanych terapii trójlekowych.**

Terapia	Koszt, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
BUD/FOR+GLI	243,25	98,64
BUD+FOR+GLI	144,61	
BUD/FOR+TIO	413,93	98,64
BUD+FOR+TIO	315,29	
ICS/LABA+LAMA	307,10	25,92
ICS+LABA+LAMA	281,18	
LABA/LAMA+ICS	477,80	128,49
ICS+LABA+LAMA	281,18	

## 11 Wyniki i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Mając na uwadze korzyści wynikające ze stosowania produktów złożonych (większy komfort pacjenta, lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, a tym samym większa kontrola choroby, w tym mniejsze ryzyko zaostrzeń, hospitalizacji i zgonów<sup>25-29</sup>), zastosowanie wyższej dopłaty pacjenta jest uzasadnione. Analiza obecnych dopłat pacjenta wskazuje, że koszt terapii trójlekowej w postaci 2 inhalatorów (ICS/LABA+LAMA, LABA/LAMA+ICS) jest wyższy w porównaniu do kosztów terapii trójlekowej podawanej w 3 osobnych inhalatorach (ICS+LABA+LAMA).

Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej terapii ograniczającej liczbę stosowanych inhalatorów wnioskowane jest finansowanie Trixeo Aerosphere® w ramach wykazu leków refundowanych poprzez włączenie do istniejącej grupy limitowej 199.4.

## 12 Aneks

### 12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności leczenia połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (Tab. 15-Tab. 18) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>30</sup>

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty czy języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 18 sierpnia 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████).

Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 8.7.1.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 18 sierpnia 2022 r. nie zidentyfikowano publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM<sup>20</sup>/PRISMA<sup>21</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 3.

**Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.08.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	259 505
#2	Cost allocation [mh]	2 015
#3	Cost-benefit analysis [mh]	90 362
#4	Cost control [mh]	34 034
#5	Cost savings [mh]	12 609
#6	Cost of illness [mh]	32 292
#7	Cost sharing [mh]	4 722
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	259 505
#9	budesonide [mh] or budesonide [tw]	6 951
#10	"formoterol fumarate" [mh] or formoterol fumarate [tw] or formoterol [tw] or eformoterol [tw] or arformoterol [tw] or BD 40A [tw]	2 872



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	glycopyrrolate [mh] or glycopyrrolate [tw] or glycopyrronium [tw] or glycopyrronium bromide [tw] or nva 237 [tw]	1 838
#12	#9 AND #10 AND #11	66
#13	#8 AND #12	0

Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 18.08.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'cost benefit analysis'/exp	91 162
#2	'cost effectiveness analysis'/exp	170 505
#3	'cost of illness'/exp	20 614
#4	'cost control'/exp	73 674
#5	'cost minimization analysis'/exp	3 814
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	326 284
#7	'budesonide'/exp or budesonide	26 296
#8	'formoterol fumarate'/exp OR 'formoterol fumarate' OR formoterol OR eformoterol OR arformoterol OR 'bd 40a'	10 518
#9	'glycopyrronium'/exp OR glycopyrrolate OR glycopyrronium OR 'glycopyrronium bromide' OR 'nva 237'	8 703
#10	#7 AND #8 AND #9	376
#11	#6 AND #10	25

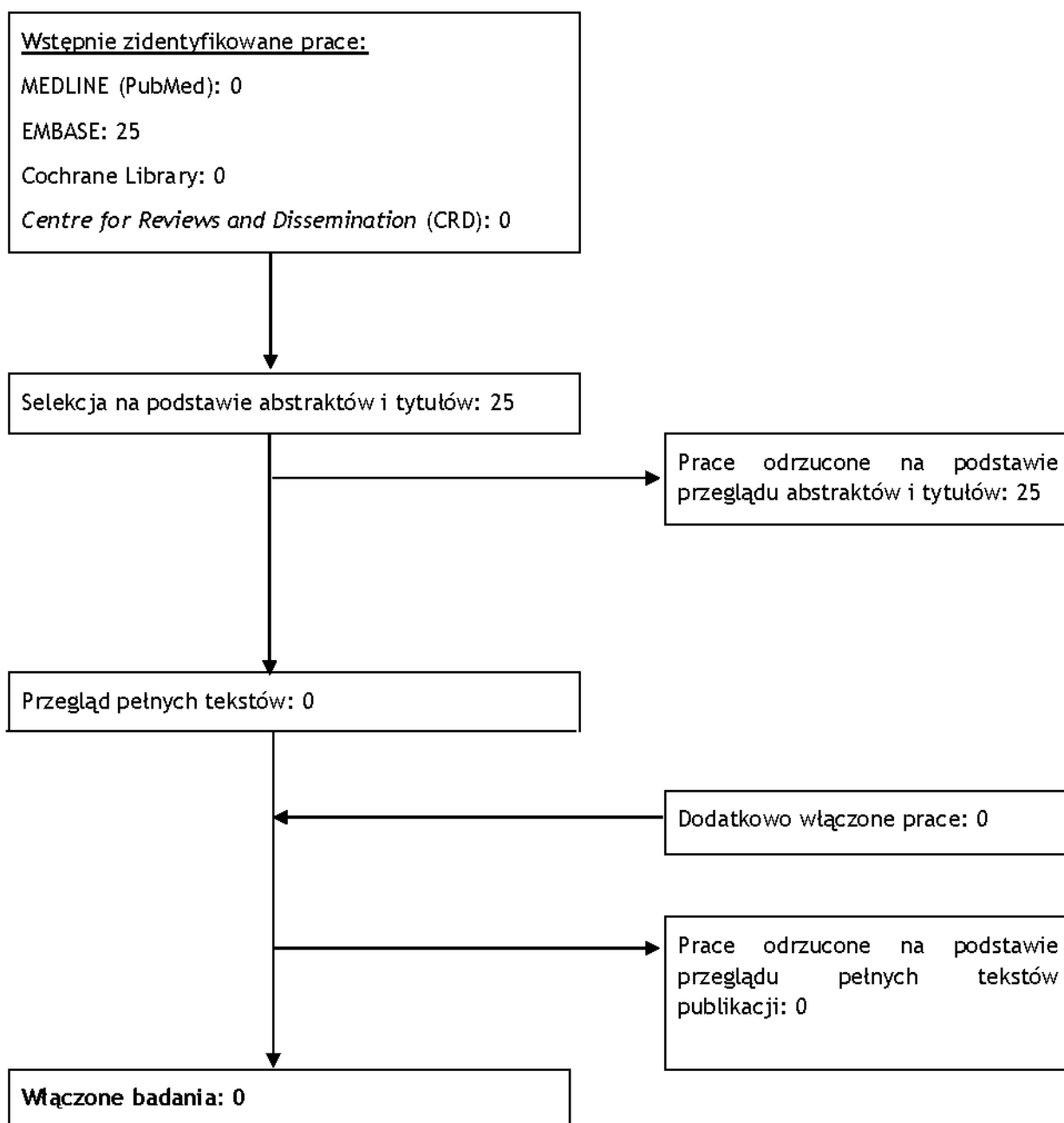
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 18.08.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	11 515
#2	MeSH descriptor: [Cost Allocation] explode all trees	3
#3	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	7 762
#4	MeSH descriptor: [Cost Control] explode all trees	608
#5	MeSH descriptor: [Cost Savings] explode all trees	452
#6	MeSH descriptor: [Cost of Illness] explode all trees	864
#7	MeSH descriptor: [Cost sharing] explode all trees	43
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11 515
#9	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees or budesonide	5 294
#10	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees or "formoterol fumarate" or formoterol or eformoterol or arformoterol or "BD 40A"	3 552
#11	MeSH descriptor: [Glycopyrrolate] explode all trees or glycopyrrolate or glycopyrronium or "glycopyrronium bromide" or "nva 237"	1 891
#12	#9 AND #10 AND #11	107
#13	#8 AND #12	0

Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 18.08.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost	22 534
#2	budesonide	175
#3	formoterol or eformoterol or arformoterol	112
#4	glycopyrrolate or glycopyrronium	21
#5	#2 AND #3 AND #4	1
#6	#1 AND #5	0

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium (diagram QUOROM<sup>20</sup>/PRISMA<sup>21</sup>).



## 12.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* (Tab. 19-Tab. 22), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM<sup>20</sup>/PRISMA<sup>21</sup>, Ryc. 4) oraz spis badań włączonych do analizy (Tab. 23).

**Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 18.08.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	735 504
#2	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utilit* Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	133 513
#3	#1 AND #2	44 499
#4	"pulmonary disease, chronic obstructive" [Mesh] or chronic obstructive pulmonary disease [tw] or chronic obstructive pulmonary diseases [tw] or chronic obstructive lung disease [tw] or chronic obstructive airway disease [tw] or chronic airflow obstruction [tw] or chronic airflow obstructions [tw] or COPD [tw] or COAD [tw]	100 604
#5	Poland [tw] or polish [tw]	69 395
#6	#3 AND #4 AND #5	5

**Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy EMBASE do dnia 18.08.2022 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	924 773
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	452 441
#3	#1 AND #2	57 903
#4	'chronic obstructive lung disease'/exp OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'chronic obstructive pulmonary diseases' OR 'chronic obstructive lung disease' OR 'chronic obstructive airway disease' OR 'chronic airflow obstruction'	192 498

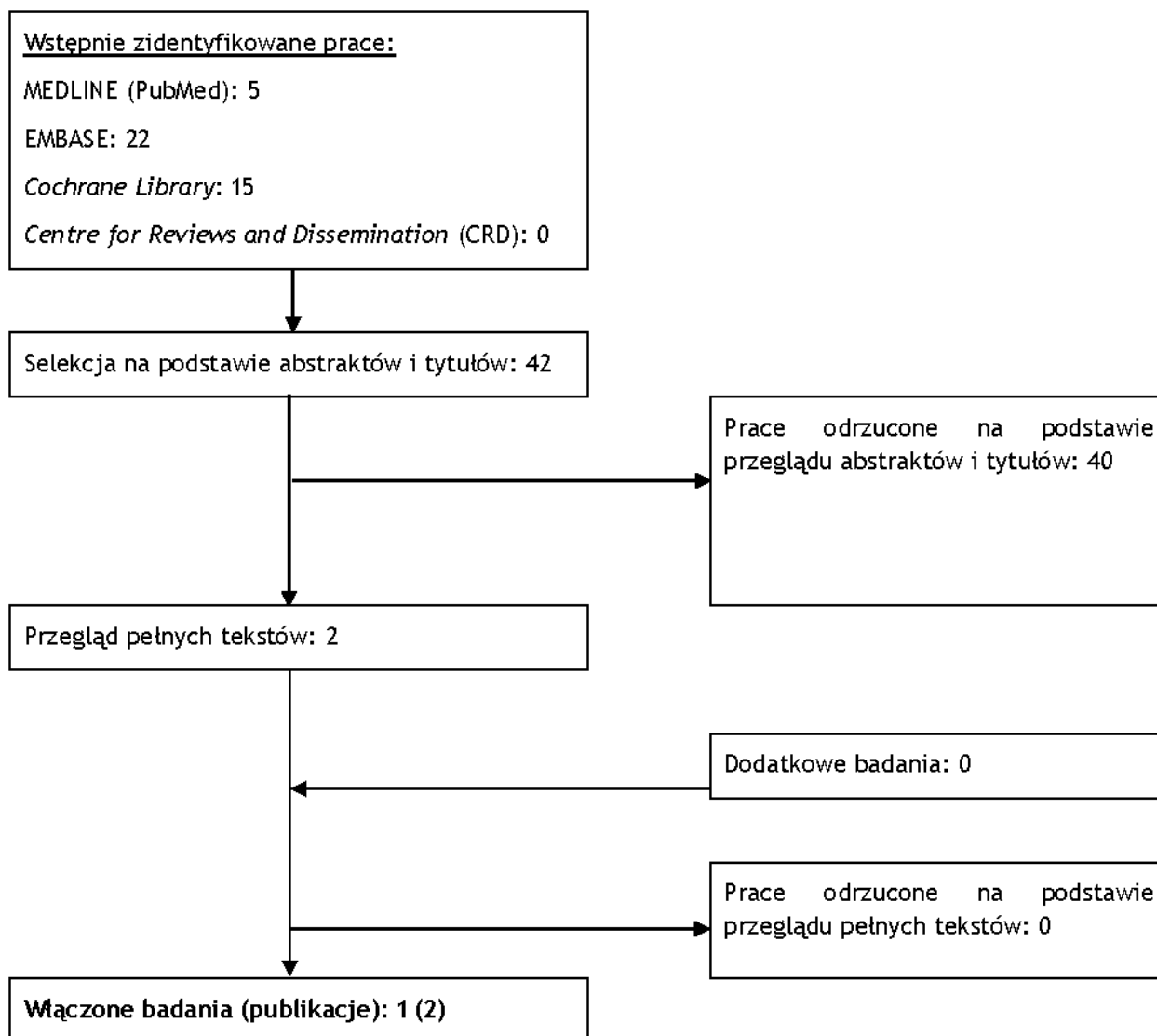
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	OR 'chronic airflow obstructions' OR copd OR coad	
#5	Poland or polish	630 337
#6	#3 AND #4 AND #5	22

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 18.08.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	150 688
#2	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utilit* Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	38 200
#3	#1 AND #2	21 247
#4	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees	6 351
#5	"chronic obstructive pulmonary disease" or "chronic obstructive pulmonary diseases" or "chronic obstructive lung disease" or "chronic obstructive airway disease" or "chronic airflow obstruction" or "chronic airflow obstructions" or COPD or COAD	22 788
#6	#4 OR #5	23 414
#7	Poland or polish	7 224
#8	#3 AND #6 AND #7	15
	Cochrane reviews	14
	Trials	1

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 18.08.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility OR disutility OR eq5d OR euroqol OR qaly	5 677
#2	(chronic obstructive pulmonary disease) or (chronic obstructive lung disease) or (chronic obstructive airway disease) or (chronic airflow obstruction) or copd or coad	843
#3	Poland or polish	95
#4	#1 AND #2 AND #3	0

Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w POChP - diagram QUOROM<sup>20</sup>/PRISMA<sup>21</sup>.

Tab. 23. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Boros 2012	<p>Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2012;122(3):73-81.</p> <p>Boros P, Lubinski W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Poland: A study using the EuroQoL-5D questionnaire. <i>European Respiratory Journal</i> Sep 2012, 40 (Suppl 56) P3697.</p>

## 12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 24. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.3, 9.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.7.1, 12.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9.1, 9.2, 9.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1, 9.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.4	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1.1, 8.3, 8.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1, 8.6	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9.1, 9.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9.3	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	█	█
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	█	█
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	9.1, 9.2	tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.4	tak
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej?	9.4	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	8.2	nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	8.5, 12.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.3	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	8.3	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	9.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		



	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5, 9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5, 9	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	12.1, 12.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

## Spis rycin

Ryc. 1. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ.....	30
Ryc. 2. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. ....	30
Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla połączenia budesonidu, formoterolu i glikopironium (diagram QUOROM/PRISMA). ....	42
Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w POChP - diagram QUOROM/PRISMA. ....	45

## Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	10
Tab. 2. Wnioskowana cena Trixeo Aerosphere® (dane Wnioskodawcy).....	14
Tab. 3. Udział w rynku terapii trójlekowych w leczeniu POChP.....	21
Tab. 4. Odsetek chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP.....	22
Tab. 5. Koszt dziennej terapii lekami wchodzącymi w skład terapii trójlekowych będących przedmiotem niniejszej analizy.....	23
Tab. 6. Scenariusze analizy wrażliwości.....	24
Tab. 7. Wartość użyteczności wykorzystana w analizie.....	26
Tab. 8. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	27
Tab. 9. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej): różnica kosztów zakupu leków.....	29
Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości.....	31
Tab. 11. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości): cena zbytu netto za opakowanie Trixeo Aerosphere®, przy której różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.....	32
Tab. 12. Współczynniki wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.....	33
Tab. 13. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Trixeo Aerosphere®, przy której koszt stosowania Trixeo Aerosphere® nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów.....	34
Tab. 14. Analiza dopłat pacjenta w przypadku aktualnie stosowanych terapii trójlekowych.....	37
Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.08.2022 r.....	39
Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w 1 inhalatorze w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 18.08.2022 r.....	40
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 18.08.2022 r.....	40
Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla połączenia budezonidu, formoterolu i glikopironium w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 18.08.2022 r.....	41
Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 18.08.2022 r.....	43
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy EMBASE do dnia 18.08.2022 r. ...	43

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 18.08.2022 r. ....	44
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 18.08.2022 r. ....	44
Tab. 23. Spis badań włączonych do przeglądu. ....	45
Tab. 24. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021). ....	46

## Bibliografia

---

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r.

<sup>2</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

<sup>3</sup> Trixeo Aerosphere. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 26.08.2022 r.].

<sup>4</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. W sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210001690> [dostęp 26.08.2022 r.].

<sup>5</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.

<sup>6</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.

<sup>7</sup> Analizy Problemów Zdrowotnych. Przewlekła obturacyjna choroba płuc. Chorobowość rejestrowana według wieku. [https://analizy.mz.gov.pl/app\\_direct/pochp/#tab-5709-1](https://analizy.mz.gov.pl/app_direct/pochp/#tab-5709-1) [dostęp 26.08.2022 r.].

<sup>8</sup> ██████████ Budezonid/formoterol/glikopironium (Trixeo Aerosphere®) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.

<sup>9</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - czerwiec 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/raport-refundacyjny,8244.html> [dostęp: 13.09.2022 r.].

<sup>10</sup> ATC/DDD Index 2022. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 26.08.2022 r.].

<sup>11</sup> European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en> [dostęp 26.08.2022 r.].

<sup>12</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://urpl.gov.pl/pl> [dostęp 26.08.2022 r.].

<sup>13</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stopnia umiarkowanego do ciężkiego, z niewystarczającą kontrolą choroby pomimo stosowania leczenia wziewnym kortykosteroidem w skojarzeniu z długo działającym B2-agonistą. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4330.11.2018. Data ukończenia: 18 października 2018 r.

<sup>14</sup> Symbicort Turbuhaler. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Symbicort\\_Turbuhaler\\_pro\\_do\\_inh\\_80.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Symbicort_Turbuhaler_pro_do_inh_80.pdf) [dostęp 26.08.2022 r.].

<sup>15</sup> Flurhinal. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 26.08.2022 r.].

- <sup>16</sup> Siatkowska H., Kozielski J., Ziora D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 2: 112-120
- <sup>17</sup> Jassem E., Górecka D., Krakowiak P., Kozielski J., Stomiński M., Krajnik M., Fal A.M. Zintegrowana opieka medyczna u chorych na zaawansowaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2010; 78, 2: 126-132.
- <sup>18</sup> Nowicka A. Stopień zaawansowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuca aktywność procesu apoptozy w układzie oddechowym. Rozprawa doktorska. Poznań 2012. <http://www.wbc.poznan.pl/Content/242823/PDF/index.pdf> [dostęp 26.08.2022 r.r.]
- <sup>19</sup> Mejza F., Niżankowska-Mogilnicka E., Kurzawa R., Górski P., Wirkijowski B., Jaeschke R. Outpatients specialist care of chronic obstructive pulmonary disease patients In Poland- results of the KOMPAS study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 507-516.
- <sup>20</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999; 354:1896-900.
- <sup>21</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>22</sup> Boros PW, Lubiński W. Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(3):73-81.
- <sup>23</sup> Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00596.x. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19744296.
- <sup>24</sup> Rekomendacja nr 104/2018 z dnia 31 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Trelegy Ellipta (fluticasoni furoas + umeclidinium + vilanterolum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
- <sup>25</sup> Zhang S, King D, Rosen VM, Ismaila AS. Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Feb 26;15:417-438.
- <sup>26</sup> Nannini L, Cates C, Lasserson T, Poole, P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
- <sup>27</sup> Nannini L, Lasserson T, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta 2 -agonist in one inhaler versus long-acting beta 2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
- <sup>28</sup> Vestbo J, Anderson J, Calverley P, Celli B, Ferguson G, Jenkins C, Knobil K, Willits L, Yates J, Jones P. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64(11):939-943.
- <sup>29</sup> Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A. Clinical Characteristics, Treatment Persistence, and Outcomes Among Patients With COPD Treated With Single- or Multiple-Inhaler Triple Therapy: A Retrospective Analysis in Spain. *Chest.* 2022 Jul 3:S0012-3692(22)01212-0.
- <sup>30</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp 18.08.2022 r.].