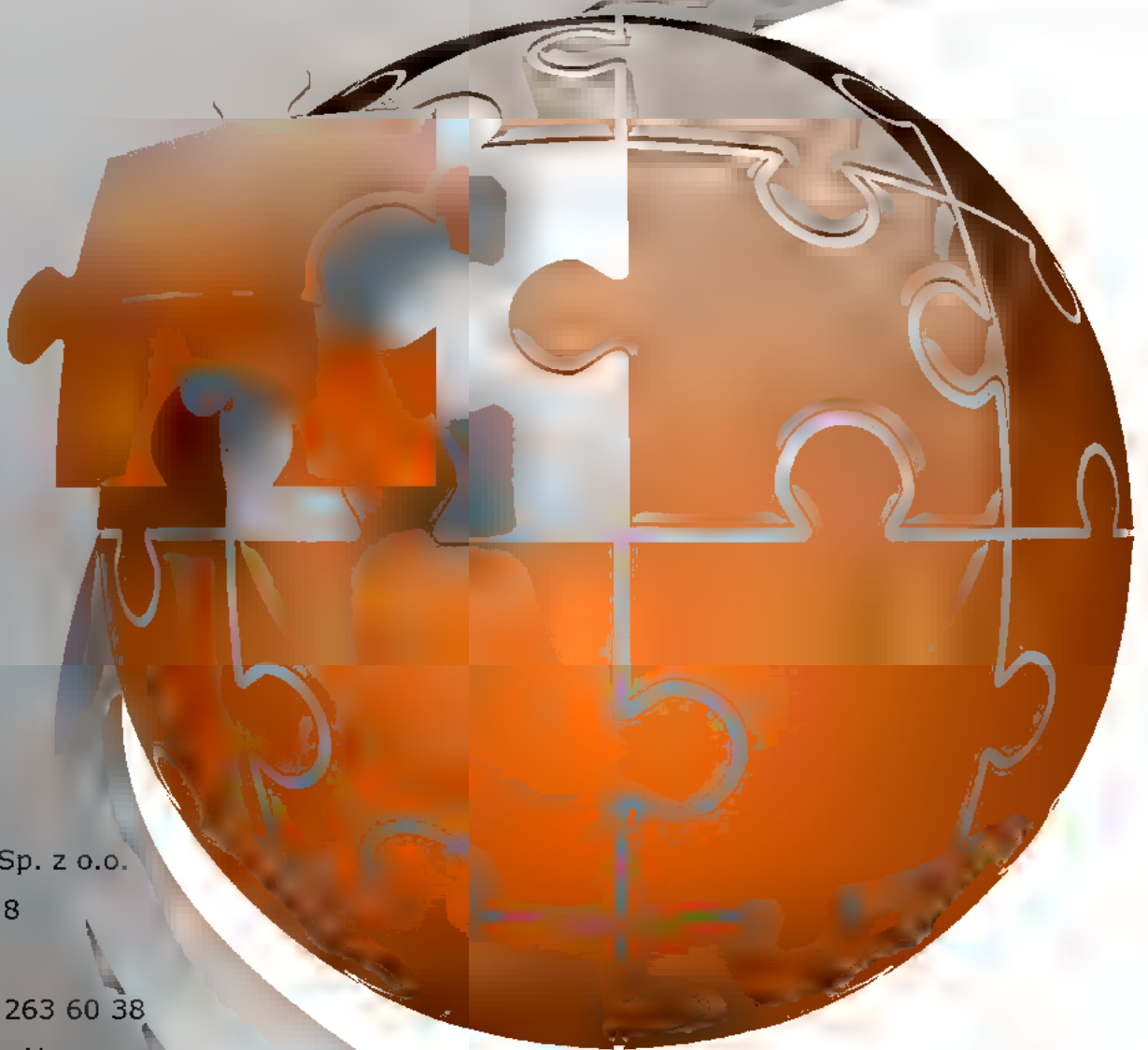




Instytut
Arcana



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



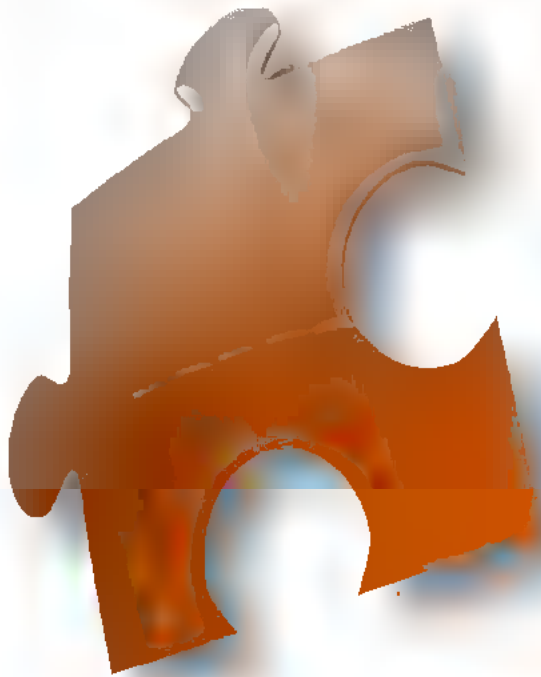
**Instytut
Arcana**



**Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium)
stosowany jako lek rozszerzający oskrzela
w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia
objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc (POChP)
- analiza ekonomiczna**



Kraków 2014



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

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy
Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA EKONOMICZNA	10
4.1. Metodyka	10
4.1.1. Cel analizy	10
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	10
4.1.2.1. Populacja (P).....	10
4.1.2.2. Interwencja (I)	10
4.1.2.3. Technologia opcjonalna (C)	11
4.1.2.4. Efekty zdrowotne (O)	13
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	14
4.1.4. Technika analityczna	14
4.1.5. Perspektywa	15
4.1.6. Horyzont czasowy	15
4.1.7. Dyskontowanie	17
4.1.8. Opis modelu obliczeniowego.....	17
4.1.9. Dane dotyczące efektywności klinicznej	18
4.1.9.1. Dane dotyczące skuteczności	18
4.1.9.2. Dane dotyczące bezpieczeństwa.....	19
4.1.10. Koszty.....	24
4.1.10.1. Koszty produktu leczniczego Spiriva®	24
4.1.10.2. Koszty wnioskowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Spiriva® Respimat®	26
4.1.10.3. Compliance (przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania)	27
4.2. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej	28
4.3. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych	30
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	32
4.4.1. Analiza podstawowa	32
4.4.2. Analiza wrażliwości	33
4.4.3. Analiza progowa	36
5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	38
6. DYSKUSJA I OGRANICZENIA ANALIZY	39
7. ZAŁĄCZNIKI	41
7.1. Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva® Respimat®	41
7.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	42
7.3. Diagram procesu wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)	44

7.4. Przyczyny wykluczenia na etapie pełnych tekstów publikacji w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	45
■ [REDACTED]	47
■ [REDACTED]	49
8. SPIS TABEL	51
9. SPIS WYKRESÓW	53
10. PIŚMIENNICTWO	54

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Przegląd analiz ekonomicznych✓ Analiza kosztów✓ Skonstruowanie modelu✓ Przeprowadzenie obliczeń✓ Redakcja dokumentu
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Przegląd analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

Uzupełnienie o wymagania minimalne: październik 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
µg	mikrogram
blis.	blister
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
kaps.	kapsułki
L	litr
LABA	długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności
PICO	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>),
PLN	Polski Nowy Złoty (waluta)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
TIO _{18µg}	tiotropium w postaci proszku do inhalacji
TIO _{res5µg}	tiotropium w postaci roztworu do inhalacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania tiotropium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) w porównaniu do tiotropium podawanego w postaci proszku do

inhalacji w kapsułkach twardych (produkt leczniczy Spiriva®) [8], w warunkach polskich u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP).

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenianą technologią medyczną był produkt leczniczy Spiriva® Respimat®, zawierający tiotropium podawane w postaci roztworu do inhalacji; pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Spiriva® Respimat® zawiera 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); kod EAN: 5909990735839.

W analizie ekonomicznej rozważano pacjentów kwalifikujących się do stosowania produktu leczniczego Spiriva® Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat® tiotropium „jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP)”.

Technologiami opcjonalnymi były następujące produkty lecznicze:

- Spiriva®, 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blister + Handihaler), kod EAN 5909990985128, poziom odpłatności 30% oraz ryczałt;
- Spiriva®, 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blister), kod EAN 5909990985111, poziom odpłatności 30% oraz ryczałt.

W analizie klinicznej wykazano, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji oraz tiotropium w postaci proszku do inhalacji są równie skuteczne i bezpieczne, w związku z czym stosowanie każdej

z postaci tiotropium pozwala osiągnąć takie same wyniki zdrowotne. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych zasadne jest przeprowadzenie analizy ekonomicznej w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*).

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych w horyzoncie czasowym analizy.

Horyzont czasowy przyjęto na poziomie mediany czasu leczenia z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (2,3 roku).

Obliczenia przeprowadzono z dwóch perspektyw: NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz NFZ+pacjent. [REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęto stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5%.

Compliance przyjęto na poziomie 100% (w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej), co oznacza, że (średnio) wszystkie dawki zostały zaaplikowane.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy.

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Produkt leczniczy	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt
Koszty[‡] [PLN]				
Spiriva® Respimat®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blis.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blis. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne* [PLN]: Spiriva® Respimat® vs ...				
Spiriva® 30 kaps. (blis.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blis. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[‡] koszty w horyzoncie analizy ekonomicznej z uwzględnieniem dyskontowania;

* różnica pomiędzy kosztem stosowania produktu leczniczego Spiriva® Respimat® i kosztem stosowania produktu leczniczego Spiriva®.

Wyniki analizy ekonomicznej, przeprowadzonej w formie analizy minimalizacji kosztów szacują, że z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 2,3 roku:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy oszacowania w horyzoncie 2,3 roku prowadzą do następujących wniosków:

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków jakościowych płynących z analizy podstawowej.

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania tiotropium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) w porównaniu do tiotropium podawanego w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych (produkt leczniczy Spiriva®) [8], w warunkach polskich u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP).

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

4.1.2.1. Populacja (P)

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono pacjentów kwalifikujących się do stosowania produktu leczniczego Spiriva® Respimat® (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat® tiotropium „jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [5].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat®, stosowanie produktu leczniczego Spiriva® Respimat® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe [5].

4.1.2.2. Interwencja (I)

W niniejszej analizie ekonomicznej ocenianą technologią medyczną był produkt leczniczy Spiriva® Respimat®, zawierający tiotropium podawany w postaci roztworu do inhalacji.

Pojedyncze opakowanie produktu leczniczego Spiriva® Respimat® zawiera 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych); kod EAN: 5909990735839.

Jedna dawka odmierzona zawiera 2,5 µg tiotropium, przy czym na jedną dawkę leczniczą składają się dwa rozpylenia (dwa rozpylenia z inhalatora Respimat® odpowiadają jednej dawce leczniczej, wynoszącej 5 µg) [5].

Dawką zalecaną dla dorosłych jest 5 µg tiotropium podawane jako dwa rozpylenia z inhalatora Respimat®, raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki [5].

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [8].

4.1.2.3. Technologia opcjonalna (C)

Technologią opcjonalną, tj. technologią medyczną w porównaniu z którą przeprowadzono ocenę opłacalności produktu leczniczego Spiriva® Respimat®, był produkt leczniczy Spiriva®.

Szczegóły dotyczące wyboru technologii opcjonalnych przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [8]. Poniżej przedstawiono, zawarte w Analizie problemu decyzyjnego, zestawienie końcowe argumentów przemawiających za wyborem produktu leczniczego Spiriva® jako technologii opcjonalnej względem produktu leczniczego Spiriva® Respimat®:

- oba produkty lecznicze zarejestrowane są w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu [5,6];
- oba produkty lecznicze należą do tej samej grupy leków (LAMA) [5,6];
- oba produkty lecznicze posiadają tę samą drogę podania (wziewna) [5,6]; różnica dotyczy zastosowanego inhalatora – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji jest podawane przez inhalator tzw. miękkiej mgły (Respimat®), natomiast tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych jest podawany przez inhalator Handihaler [5,6];
- tiotropium rekomendowane jest do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie [11] i zagraniczne [12,13,14,15,16] wytyczne praktyki klinicznej;
- tiotropium jest zalecane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych [17,18];
- w opinii polskich ekspertów klinicznych produkt leczniczy Spiriva® uznawany jest za lek najtańszy oraz najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu [17,18];
- produkt leczniczy Spiriva® jest refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [7,19];
- istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego w ramach analizy klinicznej (badanie RCT).

Produkt leczniczy Spiriva® zawiera tiotropium w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych [6]. Jedna kapsułka zawiera 18 µg tiotropium. Zaleca się inhalację jednej kapsułki raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji Handihaler. Produktu leczniczego Spiriva® nie należy stosować u osób w wieku poniżej 18 lat. [6] Szczegółowy opis technologii opcjonalnej przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [8].

We wskazaniu, w ramach którego produkt leczniczy Spiriva® Respimat® ubiega się o refundację, jest aktualnie refundowany produkt leczniczy Spiriva®, tworzący samodzielnie grupę limitową 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe* [7]. Aktualnie produkt leczniczy Spiriva® jest refundowany przy dwóch poziomach odpłatności [7]:

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

Dla produktu leczniczego Spiriva® Respimat® wnioskuję się o objęcie refundacją we wskazaniu: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, tj. we wskazaniu (za charakterystyką produktu leczniczego): „jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)” [5]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego produkt leczniczy Spiriva® Respimat® kwalifikuje się również do stosowania we wskazaniu „Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową”; w badaniu klinicznym Wise 2013 włączonym do analizy klinicznej 51% pacjentów posiadało wartość wskaźnika FEV1 < 50% [8,21], wobec czego stosowanie tiotropium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (co odpowiada produktowi leczniczemu Spiriva® Respimat®) dotyczy również wskazania zacytowanego w niniejszym zdaniu.

W rozdziale 4.1.10.2 Koszty wnioskowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (str. 26) przedstawiono wyniki wyliczeń dotyczących kwoty refundacji oraz dopłaty świadczeniobiorcy

[REDACTED]

Produkt leczniczy Spiriva® refundowany jest w dwóch opakowaniach: 30 kapsulek albo 30 kapsulek i aparat do inhalacji Handihaler. Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Spiriva® „Bromek tiotropiowy może być inhalowany wyłącznie za pomocą aparatu do inhalacji Handihaler.” [6], w związku z czym rezygnacja z leczenia produktem leczniczym Spiriva® (przez rezygnację należy rozumieć zarówno rezygnację z aktualnego leczenia jak i rezygnację z rozpoczęcia leczenia) nie będzie dotyczyć jedynie opakowania zawierającego 30 kapsulek i aparatu do inhalacji Handihaler lecz również opakowania zawierającego jedynie 30 kapsulek, gdyż pacjent posiadający (albo potencjalnie posiadający – w przypadku rozważania rozpoczęcia terapii) aparat do inhalacji Handihaler może wykupywać opakowania zawierające jedynie kapsułki. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego „Aparat do inhalacji HandiHaler można używać przez okres jednego roku.”, podczas gdy jedno opakowanie, zawierające 30 kapsulek, zapewnia liczbę dawek odpowiadającą trzydziestu dniom terapii [6]; dodatkowo w charakterystyce produktu leczniczego Spiriva® zamieszczono zapis „Aparat do inhalacji HandiHaler jest dostosowany tylko do kapsulek leku Spiriva®. Nie należy go używać do podawania innych leków.” [6].

W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) porównano do tiotropium w postaci proszku do inhalacji, tj. porównano do następujących produktów leczniczych:

- Spiriva®, 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blis. + Handihaler), kod EAN 5909990985128, poziom odpłatności 30%;
- Spiriva®, 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blis. + Handihaler), kod EAN 5909990985128, poziom odpłatności ryczałt;
- Spiriva®, 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blis.), kod EAN 5909990985111, poziom odpłatności 30%;
- Spiriva®, 18 µg/dawkę inhalacyjną, 30 kaps. (blis.), kod EAN 5909990985111, poziom odpłatności ryczałt.

4.1.2.4. Efekty zdrowotne (O)

W niniejszej analizie ekonomicznej wzięto pod uwagę wszystkie uwzględnione w analizie klinicznej [9] efekty zdrowotne (dotyczące zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa) istotne z perspektywy procesu terapeutycznego:

- ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁);
- ocena zaostrzeń POChP – ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek zaostrzenia – pierwszego (ogółem w badanej populacji oraz analiza subpopulacji), umiarkowanych do poważnych zaostrzeń, poważnych zaostrzeń; czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego poważnego zaostrzenia.
- zgony (ogółem oraz ze względu na ich przyczyny; analiza w ramach populacji ogólnej, biorącej udział w badaniu oraz analiza subpopulacji);
- czas do wystąpienia zgonu;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem;
- specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (działania niepożądane ze strony układu krążenia);
- rezygnacje z udziału w badaniu oraz rezygnacje z przyjmowania leczenia;
- czas do wystąpienia przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [4] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

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

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę kliniczną [8]. Zarówno niniejsza analiza ekonomiczna jak i analiza kliniczna stanowią załączniki do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Spiriva® Respimat®.

4.1.4. Technika analityczna

W analizie klinicznej wykazano, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji oraz tiotropium w postaci proszku do inhalacji są równie skuteczne i bezpieczne (szczegóły dotyczące wyników analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.1.9 *Dane dotyczące efektywności klinicznej*, str. 18), w związku z czym stosowanie każdej z postaci tiotropium pozwala osiągnąć takie same wyniki zdrowotne. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych zasadne jest – zarówno w świetle Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych jak i Wytycznych AOTM [3,4] – przeprowadzenie analizy ekonomicznej w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*).

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach (w horyzoncie czasowym analizy) porównywanych technologii medycznej według następującego wzoru matematycznego:

koszt inkrementalny

= koszt stosowania ocenianej technologii medycznej - koszt stosowania technologii opcjonalnej

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2010, który to arkusz (nazywany dalej modelem) jako aplikacja elektroniczna został dołączony do wniosku o objęcie refundacją oraz ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Spiriva® Respimat®.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływu na wyniki i wnioski analizy.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem ocenianej technologii w analizowanej populacji. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (szczegóły dotyczące wyszukiwania przedstawia rozdział 5, str. 38).

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

4.1.5. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi AOTM [4], analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw:

- perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne finansowane ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta).

4.1.6. Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na poziomie 835 dni (2,3 roku), tj. na poziomie mediany długości leczenia pacjentów w badaniu klinicznym Wise 2013 [20,21,22,23], oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo tiotropium w dwóch postaciach farmaceutycznych: roztworu do inhalacji oraz proszku do inhalacji.

W analizie klinicznej wykazano, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji oraz tiotropium w postaci proszku do inhalacji są równie skuteczne i bezpieczne (szczegóły dotyczące wyników analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.1.9 *Dane dotyczące efektywności klinicznej*, str. 18), w związku z czym stosowanie każdej z postaci tiotropium pozwala osiągnąć takie same wyniki zdrowotne. Przy takich samych wynikach zdrowotnych elementem różniącym porównywane postaci leku mogą być koszty tiotropium. Koszty leczenia po zmianie schematu terapii, tj. koszty leczenia po zaprzestaniu stosowania tiotropium i rozpoczęciu stosowania innej terapii nie są kosztami różniącymi – wytyczne leczenia nie różnicują dalszego przebiegu leczenia w zależności od stosowanej postaci farmaceutycznej tiotropium [11]. W związku z powyższym horyzont czasowy przyjęto na poziomie mediany długości leczenia/ czasu obserwacji pacjentów stosujących tiotropium (badanie *Wise 2013* [20,21,22,23]), uznając, że jest to horyzont zapewniający przedstawienie istotnych różnic w kosztach. Mediana długości leczenia uzyskana w ramach badania *Wise 2013* mogła zależeć od horyzontu obserwacji w badaniu wynoszącego – w zależności od pacjenta – od 2 do 3,5 roku [22]; gdyby horyzont obserwacji był dłuższy mediana długości leczenia mogłaby się wydłużyć. Należy jednak zauważyć, że wydłużenie horyzontu nie wpłynęłoby istotnie na wnioski jakościowe płynące z analizy ekonomicznej, w tym znaczeniu, że wyniki w dłuższym horyzoncie byłyby jedynie kosztami z horyzontu 835 dni przemnożonymi przez iloraz liczby dni w wydłużonym horyzoncie i liczby dni w przyjętym horyzoncie (bez dyskontowania), np. wyniki przy horyzoncie 10 lat byłyby równe wynikom przy horyzoncie 835 dni przemnożonym przez iloraz 10 lat \times 365 dni / 835. W związku z powyższym należy uznać, że przyjęty horyzont czasowy niniejszej analizy ekonomicznej (835 dni) umożliwił odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów występujących pomiędzy porównywanymi technologiami, co czyni horyzont czasowy zgodny z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą przewlekłą wpływającą na ryzyko zgonu, wobec czego w ramach analizy wrażliwości rozważano alternatywne długości leczenia: 1 rok oraz 16,6 lat, uwzględniając tym samym alternatywne okresy leczenia (minimalny oraz maksymalny). Horyzont 16-letni jest maksymalnie długim horyzontem analizy, obejmującym horyzont dożywotni w populacji ogólnej w warunkach polskich. Opublikowane wyniki badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych Ameryki wskazują, że POChP wpływa zwiększająco na ryzyko zgonu, przy czym im wyższy stopień ciężkości POChP, tym krótsze jest dalsze oczekiwane przeżycie (zobacz Tabela 1). W związku z brakiem danych dotyczących oczekiwanej dalszej długości przeżycia chorych na POChP w warunkach polskich, zdecydowano o przyjęciu w analizie wrażliwości horyzontu czasowego odpowiadającego długości dalszego oczekiwanego przeżycia w populacji ogólnej w Polsce. Przyjęty horyzont czasowy może być zbyt długi, w związku z czym należy uznać, że wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej przy tym horyzoncie będą maksymalnymi wynikami.

Tabela 1.
Dalsza oczekiwana długość życia w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na POChP

Kraj	Grupa osób/chorych	Dalsza oczekiwana długość życia ⁰	
		Mężczyzna w wieku 65 lat	Kobieta w wieku 65 lat
Stany Zjednoczone Ameryki ¹	Osoby zdrowe (bez POChP)	17,2	19,8
	POChP, Stage 1	17,4	19,9
	POChP, Stage 2	16,0	18,1
	POChP, Stage 3 albo 4	12,5	14,5
Polska ²	Populacja ogólna	15,38	19,71
Nie dotyczy	Populacja chorych na POChP	16,6 ³	

⁰ średnia wieku chorych w badaniu *Wise 2013* wyniosła 65 lat [20];

¹ na podstawie publikacji *Shavelle 2009* [24];

² na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2012 [25];

³ obliczone jako średnia ważona przeżycia w populacji ogólnej ważona odsetkiem mężczyzn oraz kobiet włączonych do badania klinicznego *Wise 2013* - odsetek mężczyzn w badaniu wyniósł 71,49%, natomiast odsetek kobiet wyniósł 28,51% [20]; szczegóły obliczeń: 16,6 lat życia = 15,38 lat życia × 71,49% + 19,71 lat życia × 28,51%.

4.1.7. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów [3,4]. W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej w formie analizy minimalizacji kosztów, która to analiza uwzględnia jedynie koszty, dyskontowanie wyników zdrowotnych nie miało zastosowania.

W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów [4].

4.1.8. Opis modelu obliczeniowego

W związku z przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów w modelu uwzględniono jedynie koszty (tiotropium).

Koszty produktów leczniczych zawierających tiotropium zostały obliczone w horyzoncie czasowym dla każdej z rozważanych perspektyw ekonomicznych analizy z uwzględnieniem dyskontowania. Koszty oszacowano według następującego wzoru matematycznego:

$$\begin{aligned}
 & \text{Łączny koszt stosowania interwencji w horyzoncie czasowym analizy} \\
 & = \\
 & (\text{koszt stosowania interwencji w pierwszym roku}) / (1+\text{stopa dyskontowa})^0 \\
 & + (\text{koszt stosowania interwencji w drugim roku}) / (1+\text{stopa dyskontowa})^1 \\
 & + (\text{koszt stosowania interwencji w trzecim roku}) / (1+\text{stopa dyskontowa})^2 \\
 & \quad + (\dots) \\
 & + (\text{koszt stosowania interwencji w } n\text{-tym roku}) / (1+\text{stopa dyskontowa})^{(n-1)}
 \end{aligned}$$

4.1.9. Dane dotyczące efektywności klinicznej

4.1.9.1. Dane dotyczące skuteczności

Analiza kliniczna wykazała, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (akronim: TIOres_{5µg}) oraz tiotropium w postaci proszku do inhalacji (akronim TIO_{18µg}) są równie skuteczne w ocenie następujących punktów końcowych:

- ocena funkcji płuc – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); zobacz Tabela 2;
- ocena zaostrzeń POChP – ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek zaostrzenia – pierwszego (ogółem w badanej populacji oraz analiza subpopulacji), umiarkowanych do poważnych zaostrzeń, poważnych zaostrzeń; czas do wystąpienia: pierwszego zaostrzenia, pierwszego poważnego zaostrzenia; zobacz: Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6.

Tabela 2.

Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁); TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N*	Średnia [L]	Różnica (95%) [ml]	Wartość p**
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [21]	TIOres _{5µg}	Brak danych	1,285	-10 (-38; 18)	p>0,05
	TIO _{18µg}	Brak danych	1,295		

*Ogółem przy ocenie wartości FEV₁ analizowano 1 370 pacjentów z grup otrzymujących: TIOres_{2,5µg}, TIOres_{5µg}, oraz TIO_{18µg} [9].

**Oszacowano na podstawie przedziału ufności [9].

Tabela 3.

Jakiegokolwiek (pierwsze) zaostrzenie; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [20,21]	Populacja ogólna				
	TIOres _{5µg}	5 705	2 733 (47,90)	0,98 (0,93; 1,03)	p=0,42 [^] p>0,05*
	TIO _{18µg}	5 687	2 782 (48,90)		

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności [9].

[^]Wartość podana w publikacji Wise 201 [20].

Tabela 4.

Umiarkowane do poważnych zaostrzeń; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [20]	Populacja ogólna				
	TIOres _{5µg}	5 705	2 694 (47,90)	0,98 (0,93; 1,04)	p=0,54 [^] p>0,05*
	TIO _{18µg}	5 687	2 732 (48,00)		

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności [9].

[^]Wartość podana w publikacji Wise 2013 [20].

Tabela 5.

Poważne zaostrzenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [20]	Populacja ogólna				
	TIOres _{5µg}	5 705	826 (14,50)	1,02 (0,93; 1,13)	p=0,64 [^] p>0,05*
	TIO _{18µg}	5 687	811 (14,30)		

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności [9].

[^]Wartość podana w publikacji Wise 2013 [20].

Tabela 6.

Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	Mediana [dni]	HR (95%)	Wartość p*
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [20]	Populacja ogólna				
	TIOres _{5µg}	5 705	756	Brak danych	Brak danych
TIO _{18µg}	5 687	716			

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności [9].

^Wartość podana w publikacji Wise 2013 [20].

4.1.9.2. Dane dotyczące bezpieczeństwa

Analiza kliniczna wykazała, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (akronim: TIOres_{5µg}) oraz tiotropium w postaci proszku do inhalacji (akronim TIO_{18µg}) są równie bezpieczne w większości analizowanych zdarzeń [9]:

- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zarówno gdy analizowany punkt końcowy był oceniany w populacji ogólnej, jak również w poszczególnych subpopulacjach (tj.: pacjenci w wieku – <60 lat, od 60 do <70 lat, ≥70 lat; mężczyźni, kobiety; pacjenci rasy – kaukaskiej, afroamerykańskiej, azjatyckiej; pacjenci z regionów – Europa/ Afryka/ Australia/ Nowa Zelandia, Ameryka Łacińska, Ameryka Północna, Azja; pacjenci z BMI – <18,5, od ≥18,5 do <25, od ≥25 do <30, ≥30; byli palacze, osoby obecnie palące papierosy; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia rytmu serca; pacjenci, u których wystąpiły oraz pacjenci, u których nie wystąpiły zaburzenia serca; pacjenci, którzy przyjmowali oraz pacjenci, którzy nie przyjmowali – ICS, LABA; pacjenci przyjmujący ICS, ale nie LABA; pacjenci przyjmujący LABA, ale nie ICS; pacjenci przyjmujący oraz pacjenci nieprzyjmujący LABA i ICS; pacjenci z I-II, III, IV stopniem zaawansowania POChP według GOLD; pacjenci, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiło 0-1, 2 lub więcej zaostrzeń);
- zgonu ze względu na poszczególne przyczyny (przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, zawał serca, nagły zgon, inne przyczyny sercowo-naczyniowe ogółem, śmierć sercowa, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zwężenie zastawki aortalnej, zatrzymanie akcji serca, ostra niewydolność serca, przewlekła niewydolność serca, choroba zastawki serca, kardiomiopatia zastoinowa, serce płucne, choroba tętnic wieńcowych, niewydolność wieńcowa, tętniak aorty, pęknięcie tętniaka aorty, rozwarstwienie aorty, zwężenie aorty, miażdżycy, niedokrwienie obwodowe, zaburzenia naczyń obwodowych, przyczyny oddechowe, nowotwór, przyczyny nieokreślone lub nieznanne, inne przyczyny, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zakażenia i zarażenia, zaburzenia psychiczne, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zgony wśród pacjentów z wcześniejszą arytmia serca);
- jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- wszystkich analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących w obrębie dróg oddechowych, klatki piersiowej czy śródpiersia (tj.: ogółem, POChP, niewydolność oddechu, ostra niewydolność oddechu, zatorowość płucna, duszność, odma płucna, krwio-

- plucie, skurcz oskrzeli, krwawienie z nosa, niedotlenienie, wysięk w opłucnej, aspiracyjne zapalenie płuc, masa płuc, zaburzenia oddechowe);
- większości analizowanych ciężkich zakażeń i zarażeń (tj.: ciężkich zakażeń i zarażeń ogółem, zapalenia płuc, płatowego zapalenia płuc, posocznicy, zapalenia oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zapalenia wyrostka robaczkowego, odoskrzelowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherza moczowego, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit, grypy, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu oddechowego, wstrząsu septycznego, zakażenia górnych dróg oddechowych czy urosepsis);
 - wszystkich ocenianych ciężkich zaburzeń serca (tj.: ogółem, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, dusznica bolesna, niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, choroba tętnicy wieńcowej, ostry zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, zatrzymanie akcji serca, niewydolność krążenia, ostre zespoły wieńcowe, zaburzenia rytmu serca, trzepotanie przedsionków, ostra niewydolność serca, zatrzymanie akcji sercowo-oddechowej, kardiomiopatia, serce płucne, przewlekłe serce płucne, zwężenie tętnicy wieńcowej, niedokrwienie mięśnia sercowego, częstoskurcz nadkomorowy);
 - wszystkich punktów końcowych z zakresu nowotworów łagodnych, złośliwych oraz nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów (tj. ogółem, złośliwe nowotwory płuc, rak podstawonokomórkowy, rak prostaty, rak pęcherza moczowego, rak jelita grubego, rak płaskonabłonkowy, złośliwy nowotwór pęcherza moczowego, rak piersi, rak oskrzeli, rak żołądka, gruczolakorak płuc, złośliwy nowotwór płuc, czerniak złośliwy, przerzuty od OUN, przerzuty do wątroby, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, drobnokomórkowy rak płuc, płaskonabłonkowy rak płuc, rak przejściowokomórkowy);
 - wszystkich ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (tj.: ogółem, krwawienia z przewodu pokarmowego, przepuklina pachwinowa, zaparcia, biegunka, wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, nieżyt żołądka, choroba refleksowa przełyku, niedrożność jelit – ang. *ileus*, zablokowanie jelit – ang. *intestinal obstruction*, nudności, zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki, niewielkie zablokowanie jelit, krwotok górnego odcinka układu pokarmowego, wymioty);
 - wszystkich punktów końcowych z zakresu ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących w obrębie układu nerwowego (tj.: ogółem, udar mózgu, omdlenie, przemijający napad niedokrwienności, zwężenie tętnicy szyjnej, krwotok mózgowy, drgawki, nieukładowe zawroty głowy – ang. *dizziness*, padaczka, udar niedokrwienności);
 - wszystkich ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (tj.: ogółem, zgon, niesercowy ból w klatce piersiowej, nagły zgon, astenia, ból w klatce piersiowej, przepuklina, niewydolność wielonarządowa, gorączka, nagły zgon sercowy);
 - większości punktów końcowych z zakresu ciężkich urazów, zatruc oraz komplikacji (tj.: ciężkich urazów i zatruc oraz komplikacji ogółem, złamania biodra, złamania szyjki kości udowej, złamania kości udowej, złamania żebra, wypadku drogowego, złamania kompresyjnego kręgosłupa, złamania kręgosłupa, krwiaka podtwardówkowego, złamania kończyny górnej);

- wszystkich ciężkich zaburzeń naczyniowych (tj.: ogółem, tętniak aorty, nadciśnienie, miażdżyca, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie, chromanie przestankowe, choroba okluzyjna tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe);
- wszystkich ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (tj.: ogółem, zapalenia kości i stawów, wysunięcia dysku międzykręgowego, bólu stawów, zapalenia stawu, bólu pleców, stenozы kręgosłupa, zapalenia kości kręgosłupa);
- wszystkich ciężkich zaburzeń nerek i układu moczowego (tj.: ogółem, ostrej niewydolności nerek, krwiomoczu, kamicy nerkowej, niewydolności nerek, zatrzymania moczu);
- wszystkich punktów końcowych z zakresu konieczności przeprowadzenia procedur chirurgicznych lub medycznych (tj.: ogółem, cholecystektomii, plastyki stawu kolanowego);
- ciężkiego zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem;
- wszystkich ciężkich zaburzeń metabolizmu i odżywiania (tj.: ogółem, odwodnienia, hiponatremii);
- wszystkich ciężkich zaburzeń krwi i układu limfatycznego (tj.: ogółem, anemii);
- wszystkich ciężkich zaburzeń psychicznych (tj.: ogółem, niepokoju, depresji);
- wszystkich ciężkich zaburzeń widzenia (tj.: ogółem, zaćmy);
- ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem;
- wszystkich ciężkich zaburzeń usznych i błędnikowych (tj.: ogółem, układowych zawrotów głowy – ang. *vertigo*);
- wszystkich punktów końcowych z zakresu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (tj.: ogółem, zakażeń i zarażeń, nowotworów łagodnych i złośliwych i nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów, zaburzeń krwi i układu limfatycznego, zaburzeń układu odpornościowego, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń widzenia, zaburzeń usznych i błędnikowych, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń oddechowych i w klatce piersiowej i w śródpiersiu, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń nerek i układu moczowego, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i fizykalnych – ang. *investigations*, urazów i zatruc i komplikacji);
- wszystkich poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych – MACE (tj.: ogółem, udaru, przejściowego ataku niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego);
- większości ocenianych punktów końcowych z zakresu rezygnacji z udziału w badaniu oraz rezygnacji z przyjmowania leczenia (tj.: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu odmowy kontynuacji leczenia, z powodu braku skuteczności, z powodu prawdopodobnej utraty z okresu obserwacji, z innych powodów);
- większości zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (tj.: ogółem, zaburzeń oddechowych i w klatce piersiowej i śródpiersiu, POChP, duszności, kaszlu, ostrej niewydolności oddechowej, zatorowości płucnej, niewydolności oddechowej, nowotworów łagodnych i złośliwych i nieokreślonych z uwzględnieniem cyst i polipów (ogółem), złośliwy nowotwór płuc, gruczolakorak płuc, przerzutowy rak płuc, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak trzustki, zakażenia i zarażenia ogółem, zapalenie płuc, posocznica, zaburzeń serca ogółem, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, kołatanie serca, tachykardia, zaburze-

nia żołądka i jelit ogółem, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, zaburzeń układu nerwowego ogółem, udaru mózgu, nieukładowych zawrotów głowy – ang. *dizziness*, bólu głowy, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem, dyskomfortu w klatce piersiowej, zaburzeń nerek i układu moczowego, zatrzymania moczu, zaburzeń układu rozrodczego i piersi ogółem, łagodnego przerostu gruczołu krokowego);

W analizie klinicznej wykazano, że przy stosowaniu tiotropium w postaci roztworu do inhalacji ma miejsce mniejsze ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia [9]:

- ciężkiego, ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego (OR=0,20 95% CI: 0,02; 0,93 oraz RR=0,20 95% CI: 0,05; 0,81); parametr NNT=711 (95% CI: 343; 3 845);
- bólu gardła jako zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (OR=0,08 95% CI: 0,00; 0,85 oraz RR=0,08 95% CI: 0,00; 0,64); parametr NNT=948 (95% CI: 435; 2 620);

W analizie klinicznej wykazano, że przy stosowaniu tiotropium w postaci roztworu do inhalacji ma miejsce wyższe ryzyko ($p < 0,05$) wystąpienia [9]:

- ciężkiego zapalenia dróg moczowych (OR=3,67 95% CI: 1,14; 11,06 oraz RR=3,66 95% CI: 1,53; 8,76); parametr NNH=357 (95% CI: 205; 943), należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku; zobacz Tabela 9 (str. 23);
- ciężkiego upadku (OR=4,74 95% CI: 1,58; 19,20 oraz RR=4,74 95% CI: 1,69; 13,28); parametr NNH=381 (95% CI: 219; 929), należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku; zobacz Tabela 10 (str. 23);
- łagodnego przerostu gruczołu krokowego (OR=3,50 95% CI: 1,10; 14,59 oraz RR=3,49 95% CI: 1,21; 10,07); parametr NNH=572 (95% CI: 287; 3 046), należy podkreślić, iż wysoka górna granica przedziału ufności dla parametru NNH pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku; zobacz Tabela 12 (str. 23).

Tabela 7.
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	HR (95%)	Wartość p*	GRADE	
Populacja ogólna – zgon w okresie przeprowadzania analizy (populacja mITT)							
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [20]	TIOres _{5µg}	5 711	423 (7,40)	0,96 (0,84; 1,09)	p>0,05	wysokie	
	TIO _{18µg}	5 694	439 (7,70)				
	Populacja ogólna – analiza zgodna z leczeniem (populacja mITT)						
	TIOres _{5µg}	5 711	326 (5,70)	0,91 (0,79; 1,06)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 694	357 (6,30)					

*Oszacowano na podstawie przedziału ufności [9].

Tabela 8.

Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [20,21]	Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane					
	TIOres _{5µg}	5 705	1 846 (32,40)	1,00 (0,92; 1,08)	p>0,05	wysokie
TIO _{18µg}	5 687	1 842 (32,40)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków [9].

Tabela 9.

Ciężkie zakażenia i zarażenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [20,21]	Zakażenia i zarażenia ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	502 (8,80)	1,01 (0,89; 1,15)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	495 (8,70)			
	Zakażenie dróg moczowych					
TIOres _{5µg}	5 705	22 (0,40)	3,67 (1,44; 11,06)	p<0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	6 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków [9].

Tabela 10.

Ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [21]	Ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	93 (1,60)	0,96 (0,71; 1,29)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	97 (1,70)			
	Upadek					
TIOres _{5µg}	5 705	19 (0,30)	4,74 (1,58; 19,20)	p<0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków [9].

Tabela 11.

Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [21]	Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	28 (0,50)	1,07 (0,61; 1,91)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	26 (0,50)			
	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego					
TIOres _{5µg}	5 705	2 (0,04 [^])	0,20 (0,02; 0,93)	p<0,5	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	10 (0,20)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków [9].

Tabela 12.

Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [21]	Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	17 (0,30)	1,21 (0,56; 2,66)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	14 (0,20)			
	Łagodny przerost gruczołu krokowego					
TIOres _{5µg}	5 705	14 (0,20)	3,50 (1,10; 14,59)	p<0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	4 (0,10)				

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków [9].

Tabela 13.

Rezygnacja z udziału w badaniu oraz rezygnacja z przyjmowania leczenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [21]	Rezygnacja z udziału w badaniu					
	TIOres _{5µg}	5 711	6 (0,10 [^]) ^π	0,85 (0,24; 2,97)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 684	7 (0,10 [^]) ^π			
	Rezygnacje z przyjmowania leczenia ogółem					
TIOres _{5µg}	5 705	1 306 (22,90)	1,01 (0,93; 1,11)	p>0,05	wysokie	
TIO _{18µg}	5 687	1 287 (22,60)				
Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
	TIOres _{5µg}	5 705	606 (10,62 [^])	0,95 (0,84; 1,07)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	635 (11,17 [^])			
Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu odmowy kontynuacji leczenia						
	TIOres _{5µg}	5 705	335 (5,87 [^])	1,05 (0,89; 1,23)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	319 (5,61 [^])			
Rezygnacje z przyjmowania leczenia z powodu braku skuteczności						
	TIOres _{5µg}	5 705	60 (1,05 [^])	1,01 (0,69; 1,48)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	59 (1,04 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków [9].

κZ powodu stwierdzenia nieprawidłowości danych [9].

Tabela 14.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg}; (badanie o akronimie TIOSPIR)

Referencja	Interwencja	N	n (%)	OR (95%) [^]	Wartość p	GRADE
Badanie o akronimie TIOSPIR (IIA) Wise 2013 [21]	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem					
	TIOres _{5µg}	5 705	468 (8,20)	0,93 (0,81; 1,07)	p>0,05	wysokie
	TIO _{18µg}	5 687	498 (8,80)			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych przez Analityków [9].

W związku z wykazaniem w analizie klinicznej dla porównania TIOres_{5µg} vs TIO_{18µg} brakiem istotności klinicznej uzyskanych wyników oraz w związku z bardzo rzadkim występowaniem działań niepożądanych (nie więcej niż 0,4% pacjentów), w których analizie stwierdzona została różnica w prawdopodobieństwie wystąpienia, w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych, jako zdarzeń nie wpływających w sposób istotny na koszty stosowania tiotropium.

4.1.10. Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- kwotę refundacji za opakowania jednostkowe produktów leczniczych zawierających tiotropium;
- wielkość dopłaty pacjenta (świadczeniobiorcy) za opakowania jednostkowe produktów leczniczych zawierających tiotropium.

Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące.

W analizie pominięto również koszty pośrednie (np. koszty utraconej produktywności). Wobec braku różnic w skuteczności, koszty pośrednie nie stanowiłyby kosztów różniących.

Nie zidentyfikowano także jakichkolwiek składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych technologii medycznych wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

4.1.10.1. Koszty produktu leczniczego Spiriva®

Produkt leczniczy Spiriva® tworzy obecnie grupę limitową 201.2 w związku z czym koszty rzezonego produktu leczniczego wyznaczone są zgodnie z mechanizmem zapisanym w Ustawie o refundacji [1]. Aktualnie produkt leczniczy Spiriva® jest refundowany przy dwóch poziomach odpłatności [7]:

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

Zgodnie z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji [1] produkt leczniczy Spiriva® kwalifikuje się do poziomu odpłatności 30%. W niniejszej analizie kwalifikację do poziomu odpłatności przeprowadzono jedynie dla produktu leczniczego Spiriva® Respimat® (zobacz Tabela 22, str. 41); dla produktu leczniczego Spiriva® (przy cenie zbytu netto równej cenie zbytu netto dla produktu leczniczego Spiriva® Respimat®) obliczenia byłyby identyczne dla opakowania zawierającego Handihaler, natomiast dla opakowania nie zawierającego inhalatora Handihaler, obliczenia (wobec ceny zbytu netto niższej od ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Spiriva® Respimat®) również doprowadziły do wyznaczenia poziomu odpłatności 30%. W Obwieszczeniach Ministra Zdrowia poziom odpłatności ryczałtowy został przyjęty zgodnie z art. 72 Ustawy o refundacji [1], na podstawie którego:

„Leki zawarte w wykazie leków podstawowych, (...) w brzmieniu obowiązującym przed dniem wejścia w życie niniejszej ustawy wydawane za odpłatnością ryczałtową, minister właściwy do spraw zdrowia kwalifikuje do odpłatności ryczałtowej, o ile zgodnie z aktualną wiedzą medyczną stosuje się je dłużej niż 30 dni.” Przed dniem wejścia w życie Ustawy o refundacji produkt leczniczy Spiriva® był refundowany przy poziomie odpłatności ryczałtowej we wskazaniu „Ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 mniejsza niż 50% oraz ujemną próbą rozkurczową” [26]

W związku z powyższym po wejściu w życie Ustawy o refundacji (1 styczeń 2012 roku) w ramach grupy limitowej 201.2 utworzonej przez produkt leczniczy Spiriva® ustalone zostały dwa poziomy odpłatności w zależności od wskazań klinicznych do stosowania. W niniejszej analizie uwzględniono oba poziomy odpłatności dla produktu leczniczego Spiriva®.

Tabela 15 przedstawia cenę detaliczną, limit finansowania, poziom odpłatności, kwotę refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva®. Szczegółowe wyliczenia dotyczące refundacyjnych składowych kosztów produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 201.2 przedstawia Tabela 29 (str. 47), zawierająca wyliczenia na potrzeby analizy wpływu na budżet [28].

Tabela 15
Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva®: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	110,96	140,62	140,62	30% do wysokości limitu	98,43	42,19
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	110,96	140,62	140,62	ryczałt	137,42	3,20

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Spiriva® 30 kaps. (blis. + Handihaler)	115,92	146,24	140,62	30% do wysokości limitu	98,43	47,81
Spiriva® 30 kaps. (blis. + Handihaler)	115,92	146,24	140,62	ryczałt	137,42	8,82

Szczegółowe wyliczenia dotyczące refundacyjnych składowych kosztów produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 201.2 przedstawiono w załączniku – zobacz Tabela 29 (str. 47).

4.1.10.2. Koszty wnioskowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Spiriva® Respimat®

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Spiriva® Respimat® wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Spiriva® Respimat®

Tabela 16

Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva® Respimat®: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Spiriva® Respimat®, 1 inhalator Respimat® i 1 wkład z produktem leczniczym, dostarczający 60 rozpyleń (30 dawek leczniczych) kod EAN: 5909990735839						

[Redacted text block]

Wykres 1



4.1.10.3. Compliance (przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania)

W publikacji *Wise 2013*, przedstawiającej wyniki randomizowanego badania klinicznego oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tiotropium u pacjentów chorych na POChP

[20], podano informację, że 90% pacjentów przestrzegało zaleceń stosowania tiotropium zgodnych z protokołem badania, przy czym średnio, w ciągu trwania badania, zaaplikowanych zostało 80% do 120% dawek. W niniejszej analizie przyjęto, że zaaplikowanych zostało 100% dawek, przyjmując średnią arytmetyczną z zakresu 80%-120% [20]. Współczynnik *compliance* na poziomie 100% oznacza, że (średnio) wszystkie dawki zostały zaaplikowane, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto wartość 80% [20].

4.2. Zestawienie parametrów analizy ekonomicznej

W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie ekonomicznej, podano również wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności.

Tabela 17.
Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie ekonomicznej (analiza podstawowa i analiza wrażliwości)

Parametr wykorzystany w obliczeniach	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
<i>compliance</i>	100%	80%	nie dotyczy: wartość przyjęta w analizie podstawowej	W publikacji <i>Wise 2013</i> podano informację, że 90% pacjentów przestrzegało zaleceń stosowania tiotropium zgodnych z protokołem badania, przy czym średnio, w ciągu trwania badania, zaaplikowanych zostało 80% do 120% dawek. W analizie podstawowej przyjęto, że zaaplikowanych zostało 100% dawek, przyjmując średnią arytmetyczną z zakresu 80%-120% [20]. W analizie wrażliwości przyjęto wartość 80%, jako dolną granicę zakresu z badania <i>Wise 2013</i> [20].
stopa dyskontowa (dotyczy kosztów)	5%	0%	nie dotyczy: wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wielkość stopy dyskontowej determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3].
Perspektywa	NFZ, NFZ+pacjent	nie dotyczy	nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3].

Parametr wykorzystany w obliczeniach	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości		Uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
horyzont czasowy	835 dni (2,3 roku)	1 rok	16,6 lat	<p>Wartość podstawowa równa medianie czasu leczenia w badaniu klinicznym <i>Wise 2013</i>.</p> <p>W analizie wrażliwości przyjęto skrajny zakres zmienności parametru: horyzont krótszy (1 rok, wobec przewlekłego charakteru POChP leczenie prowadzone jest w długim horyzoncie, zatem horyzont krótszy niż jeden rok wydaje się być okresem zbyt krótkim) oraz horyzont dożywotni (16,6 lat; horyzont maksymalny). Szczegóły założeń przedstawiono w rozdziale 4.1.6, str. 15.</p>
Koszt produktu leczniczego Spiriva® Respimat®	Tabela 15, str. 25	nie dotyczy	nie dotyczy	Ceny, kwoty refundacji oraz wielkości dopłat świadczeniobiorcy mają charakter stawek urzędowych, w związku z czym nie posiadają zakresu zmienności.
Koszt produktu leczniczego Spiriva®	Tabela 16, str. 26	nie dotyczy	nie dotyczy	Ceny, kwoty refundacji oraz wielkości dopłat świadczeniobiorcy mają charakter stawek urzędowych, w związku z czym nie posiadają zakresu zmienności.

4.3. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych obejmuje przedstawienie kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych technologii medycznych w horyzoncie analizy ekonomicznej, z uwzględnieniem dyskontowania (Tabela 18).

Tabela 18.
Zestawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych

Parametr		TIO _{res5uo} tiotropium w postaci roztworu do inhalacji	TIO _{18uo} tiotropium w postaci proszku do inhalacji
Wyniki zdrowotne			
Poważne zaostrzenia [%]*		14,50%	14,30%
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia [dni]*		756 dni	716 dni
Ciężkie działania niepożądane [%]*		32,40%	32,40%
Zgony [%]*		7,40%	7,70%
Koszty [PLN] (dyskontowane)			
Perspektywa NFZ	Poziom odpłatności: 30%	██████████	Spiriva® 30 kaps. (blist.): 2 650,58 Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler): 2 650,58
	Poziom odpłatności: ryczałt	██████████	Spiriva® 30 kaps. (blist.): 3 700,52 Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler): 3 700,52
Perspektywa NFZ+pacjent	Poziom odpłatności: 30%	██████████	Spiriva® 30 kaps. (blist.): 3 786,70 Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler): 3 938,03
	Poziom odpłatności: ryczałt	██████████	Spiriva® 30 kaps. (blist.): 3 786,70 Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler): 3 938,03

* na podstawie analizy klinicznej [9].

W horyzoncie 2,3 roku uzyskano następujące oszacowania przy poziomie odpłatności 30%:

██

██

██

██

██

██

[Redacted text block]

W horyzoncie 2,3 roku uzyskano następujące oszacowania przy poziomie odpłatności ryczałt:

[Redacted text block]

Natomiast z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent) oszacowania w horyzoncie 2,3 roku prowadzą do następujących wniosków:

[Redacted text block]

4.4.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy. Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy:

- *compliance*: 80%;
- stopa dyskontowa: 0% dla kosztów;
- horyzont czasowy: 1 rok;
- horyzont czasowy: 16,6 lat (dożywotni).

Tabela 20 przedstawia wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 20.
Wyniki analizy wrażliwości

Produkt leczniczy	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt
compliance: 80%				
[Redacted]				
Spiriva® Respimat®	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Produkt leczniczy	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt
[REDACTED]				
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów				
[REDACTED]				
Spiriva® Respimat®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne* [PLN] Spiriva® Respimat® vs ...				
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
horyzont czasowy: 1 rok				
[REDACTED]				
Spiriva® Respimat®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
horyzont czasowy: 16,6 lat (dożywotni)				
[REDACTED]				
Spiriva® Respimat®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Spiriva® 30 kaps. (blist.)	0,00	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)	0,00	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

‡ koszty w horyzontie analizy ekonomicznej z uwzględnieniem dyskontowania;

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków jakościowych płynących z analizy podstawowej:

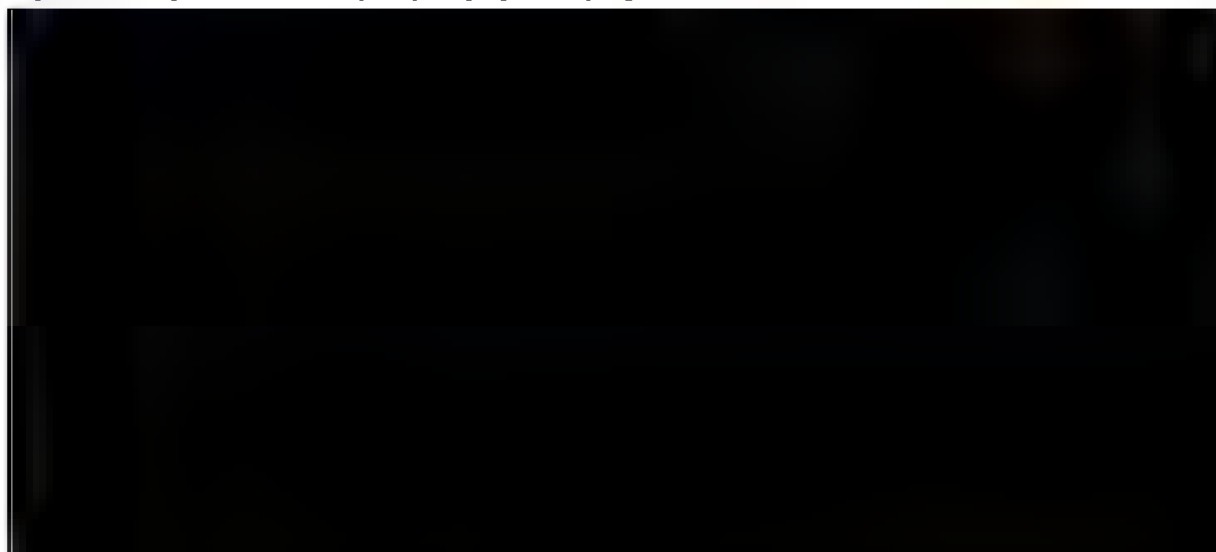
[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości przedstawiają Wykres 2 i Wykres 3.

Wykres 2.
Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ



Wykres 3.
Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ+pacjent



4.4.3. Analiza progowa

Tabela 21 przedstawia wyniki analizy progowej. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Spiriva® Respimat® jest ceną zbytu netto dla której łączne koszty stosowania produktu leczniczego Spiriva® Respimat® równe są łącznym kosztom stosowania technologii opcjonalnej.

Tabela 21.
Wyniki analizy progowej

Produkt leczniczy	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt
Analiza podstawowa				
Spiriva® 30 kaps. (blist.)				
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)				
compliance: 80%				
Spiriva® 30 kaps. (blist.)				
Spiriva® 30 kaps. (blist. + Handihaler)				

Produkt leczniczy	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt	Poziom odpłatności 30%	Poziom odpłatności ryczałt
stopa dyskontowa: 0% dla kosztów				
[Redacted]				
Spiriva® 30 kaps. (blis.)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Spiriva® 30 kaps. (blis. + Handihaler)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
horyzont czasowy: 1 rok				
[Redacted]				
Spiriva® 30 kaps. (blis.)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Spiriva® 30 kaps. (blis. + Handihaler)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
horyzont czasowy: 16,6 lat (dożywotni)				
[Redacted]				
Spiriva® 30 kaps. (blis.)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Spiriva® 30 kaps. (blis. + Handihaler)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				

5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);
- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
- EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych).

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tiotropium w postaci roztworu do inhalacji, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych znajdują się w rozdziale 7.2, str. 42.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w populacji zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva® Respimat® [5].

6. Dyskusja i ograniczenia analizy

W analizie klinicznej wykazano, że tiotropium w postaci roztworu do inhalacji oraz tiotropium w postaci proszku do inhalacji są równie skuteczne i bezpieczne [9], w związku z czym stosowanie każdej z postaci tiotropium pozwala osiągnąć takie same wyniki zdrowotne. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych zasadne było – zarówno w świetle Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych jak i Wytycznych AOTM [3,4] – przeprowadzenie analizy ekonomicznej w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*). W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono koszty różniące, na które składały się jedynie koszty produktów leczniczych zawierających tiotropium (Spiriva®, Spiriva® Respimat®). W związku z powyższym analiza ekonomiczna była prostą analizą, w której porównywano koszty stosowania tiotropium w zależności od postaci farmaceutycznej: roztwór do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva® Respimat®) vs proszek do inhalacji (produkt leczniczy Spiriva®). Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem małej liczby danych wejściowych (koszty leków, *compliance*, stopa dyskontowa, horyzont czasowy) co pozwoliło przeprowadzić wiarygodną analizę minimalizacji kosztów.

Koszty leków wyznaczono w oparciu o – zapisany w Ustawie o refundacji [1] – mechanizm wyznaczania ceny detalicznej, limitu finansowania oraz poziomu odpłatności. We wskazaniu, w ramach którego produkt leczniczy Spiriva® Respimat® ubiega się o refundację, jest aktualnie refundowany produkt leczniczy Spiriva®, tworzący samodzielnie grupę limitową 201.2, *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe* [7]. Aktualnie produkt leczniczy Spiriva® jest refundowany przy dwóch poziomach odpłatności [7]:

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

Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® posiada tę samą nazwę międzynarodową (tiotropium) co produkt leczniczy Spiriva® [5,7]. Analiza kliniczna (dołączona do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu) wykazała, że skuteczność tiotropium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (co odpowiada produktowi leczniczemu Spiriva® Respimat®) nie różni się staty-

stycznie istotnie od skuteczności tiotropium podawanego w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardej (co odpowiada produktowi leczniczemu Spiriva®) [8], co prowadzi do wniosku o braku różnic w skuteczności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 1

Z tego powodu, celem rejestracji produktu leczniczego Spiriva® Respimat® przeprowadzono badanie kliniczne, oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Zważyć należy, że WHO nadała obu postaciom leku Spiriva® (w postaci proszku do inhalacji oraz w postaci roztworu do inhalacji) odmienne wartości DDD, odpowiednio 18 µg i 5 µg [29].

Współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100% co oznacza, że (średnio) wszystkie dawki zostały zaaplikowane, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto wartość 80%. Przytoczone wartości zaczerpnięto z publikacji *Wise 2013* opisującej wyniki badania klinicznego *Wise 2013* porównującego stosowanie tiotropium w postaci roztworu do inhalacji z tiotropium w postaci proszku do inhalacji [20].

Horyzont czasowy w niniejszej analizie ekonomicznej ustalono na poziomie mediany czasu leczenia/obserwacji z badania *Wise 2013* (2,3 roku) [20]. W związku z przewlekłym charakterem POChP w analizie wrażliwości uwzględniono horyzont dożywotni, a także horyzont roczny.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy. Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków jakościowych płynących z analizy podstawowej.

7. ZAŁĄCZNIKI

7.1. Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva® Respimat®

Tabela 22.
Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva® Respimat®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Informacja/kwota
Cena detaliczna ⁰ (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	[redacted]
Limit finansowania ⁰	[redacted]
Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni? ¹	[redacted]
Miesięczny koszt stosowania (przyjęto, że miesiąc = 30 dni)	[redacted]
Odniesienie do płacy minimalnej ² (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	[redacted]
Czy miesięczny koszt stosowania przekracza 5%? ³	[redacted]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ³	[redacted]

¹ lek stosowany w chorobie przewlekłej;

² wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. wynosi 1 680 PLN [27];

³ zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji [1].

7.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji.

Tabela 23.

Strategia wyszukiwania PubMed – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Problem zdrowotny		
1.	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	35 883
2.	(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	52 424
3.	(COPD)	56 286
4.	(COAD)	52 850
5.	(Chronic Obstructive Airway Disease)	53 184
6.	(Chronic Obstructive Lung Disease)	55 186
7.	(Chronic Airflow Obstructions)	52 427
8.	(Chronic Airflow Obstruction)	53 292
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	60 329
Interwencja wnioskowana (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)		
10.	„tiotropium” [Supplementary Concept]	674
11.	(tiotropium)	1 041
12.	(tiotropium 42ord42e)	1 041
13.	(tiotropium bromie monohydrate)	9
14.	(7 beta [hydroxybis (2 thienyl) acetony] 9,9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatricyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide)	0
15.	(ba 679 br)	1 041
16.	(Spiriva® Respimat®)	47
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 041
Razem [problem zdrowotny + interwencja wnioskowana]		
18.	#9 AND #17	870

Tabela 24.

Strategia wyszukiwania Embase – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Problem zdrowotny		
1.	`chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR `chronic obstructive pulmonary disease'	76 800
2.	`copd'/exp OR `copd'	80 626
3.	`COAD'	561
4.	`Chronic Obstructive Airway Disease'	410
5.	`chronic obstructive lung disease'/exp OR `chronic obstructive lung disease'/exp	72 429
6.	`Chronic Airflow Obstructions'	2
7.	`chronic airflow obstruction'/exp OR `chronic airflow obstruction'	72 593
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	84 542
Interwencja wnioskowana (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)		
9.	`tiotropium'/exp OR `tiotropium'	3 418
10.	`tiotropium bromide'/exp OR `tiotropium bromide'	3 363
11.	`tiotropium bromie monohydrate'	0
12.	`7 beta [hydroxybis (2 thienyl) acetony] 9,9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatricyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide'	0
13.	`ba 679 br'/exp OR `ba 679 br'	3 313
14.	`Spiriva® Respimat®'/exp OR `Spiriva® Respimat®'	3 313
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3 418
Razem [problem zdrowotny + interwencja wnioskowana]		
16.	#8 AND #15	2 764
17.	#16 AND [embase]/lim	2 640

Tabela 25.
Strategia wyszukiwania Cochrane – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
Problem zdrowotny		
1.	(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)	6 020
2.	(COPD)	7 380
3.	(COAD)	127
4.	(Chronic Obstructive Airway Disease)	4 956
5.	(Chronic Obstructive Lung Disease)	4 956
6.	(Chronic Airflow Obstructions)	448
7.	(Chronic Airflow Obstruction)	448
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10 057
Interwencja wnioskowana (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)		
9.	(tiotropium)	723
10.	(tiotropium bromide)	205
11.	(tiotropium bromie monohydrate)	0
12.	(7 beta [hydroxybis (2 thienyl) acetony] 9,9 dimethyl 3 oxa 9 azoniatriacyclo [3.3.1.0 2, 4] nonane bromide)	-
13.	(ba 679 br)	3
14.	(Spiriva® Respimat®)	5
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	724
Razem [problem zdrowotny + interwencja wnioskowana]		
16.	#8 AND #15	642
17.	#16 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments	71
18.	#16 in TRIALS	550

Przy rekordach: #1–#7, #9–#15 zastosowano: 43ord variations have been searched

Tabela 26.
Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wyniki
CRD (ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	75
NICE (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	4
CADTH (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	11
AHRQ (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	1
EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	37
FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	7
INAHTA (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	23
SBU (<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>)	(Tiotropium OR Spiriva® Respimat®)	0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)	(Spiriva® Respimat®)	0

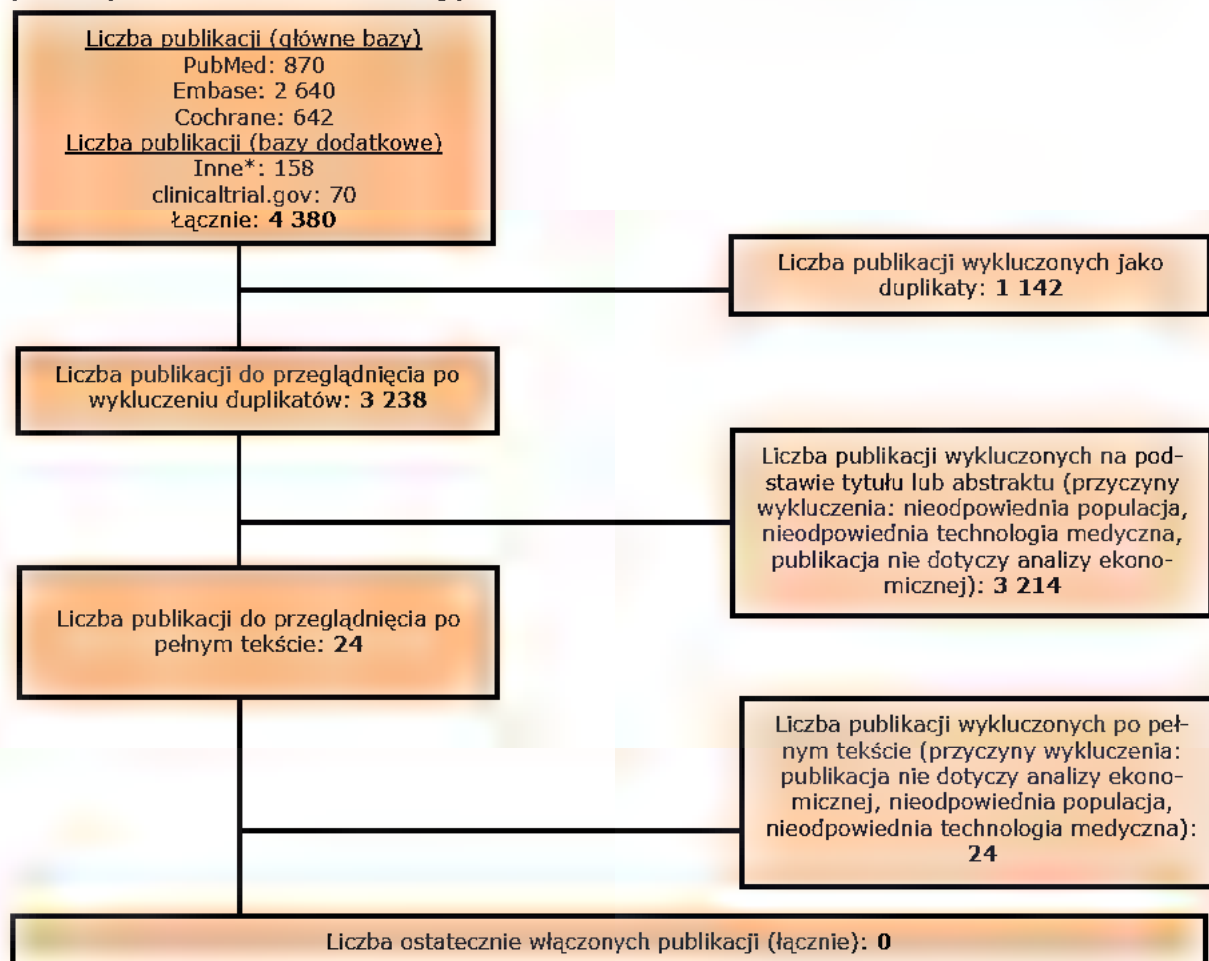
Tabela 27.
Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: www.clinicaltrials.gov [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]

Nazwa serwisu internetowego	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wyniki
www.clinicaltrials.gov	(Spiriva® Respimat®)	70

7.3. Diagram procesu wyszukiwania publikacji (diagram PRISMA)

Wykres 4.

Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)



*Inne bazy: CRD – 75, NICE – 4, CADTH – 11, AHRQ – 1, EMA – 37, FDA – 7, INAHTA – 23.

Lista predefiniowanych kryteriów selekcji analiz ekonomicznych:

- celem wyszukiwania było odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji w populacji zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Spiriva Respimat;
- wyszukiwano analizy ekonomiczne porównujące koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia lub lata życia skorygowane o jakość) stosowania tiotropium w postaci roztworu do inhalacji;
- nie wyszukiwano jedynie pełnych tekstów publikacji, tj. nie wykluczano publikacji dostępnych jedynie w formie posterów konferencyjnych lub abstraktów;
- nie wprowadzono ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora);
- nie wprowadzono ograniczeń dotyczących kraju;
- nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka.

7.4. Przyczyny wykluczenia na etapie pełnych tekstów publikacji w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 28.
Przyczyny wykluczenia na etapie pełnych tekstów publikacji w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych

Lp.	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Asukai Y, Baldwin M, Fonseca T, Gray A, Mungapen L, Price D. Improving clinical reality in chronic obstructive pulmonary disease economic modelling : development and validation of a micro-simulation approach. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2013 Feb;31(2):151-61. doi: 10.1007/s40273-012-0016-3.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
2	Camejo RR, McGrath C, Herings R, Starkie H, Rutten F. Assessing the determinants of the potential for cost-effectiveness over time: the empirical case of COPD. <i>Value Health</i> . 2013 Mar-Apr;16(2):426-33. doi: 10.1016/j.jval.2012.11.006. Epub 2013 Jan 29.	Publikacja nie dotyczy analizy ekonomicznej
3	Corhay JL, Louis R. The UPLIFT study (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium). <i>Rev Med Liege</i> . 2009 Jan;64(1):52-7.	Publikacja nie dotyczy analizy ekonomicznej
4	Dalal AA, Candrilli SD, Davis KL. Outcomes and Costs Associated With Initial Maintenance Therapy With Fluticasone Propionate-Salmeterol Xinafoate 250 µg/50 µg Combination Versus Tiotropium In Commercially Insured Patients With COPD. <i>MANAGED CARE / AUGUST 2011</i> .	Nieodpowiednia technologia medyczna: brak danych o postaci farmaceutycznej
5	Dalal AA, Shah M, D'Souza AO, Crater GD. Rehospitalization risks and outcomes in COPD patients receiving maintenance pharmacotherapy. <i>Respir Med</i> . 2012 Jun;106(6):829-37. doi: 10.1016/j.rmed.2011.11.012. Epub 2012 Mar 17.	Publikacja nie dotyczy analizy ekonomicznej
6	Drescher GS, Carnathan BJ, Imus S, Colice GL. Incorporating tiotropium into a respiratory therapist-directed bronchodilator protocol for managing in-patients with COPD exacerbations decreases bronchodilator costs. <i>Respir Care</i> . 2008 Dec;53(12):1678-84.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
7	Garcia Ruiz AJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F. Cost-effectiveness analysis of tiotropium compared to ipratropium and salmeterol. <i>Arch Bronconeumol</i> . 2005 May;41(5):242-8.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
8	Geitona M, Hatzikou M, Bania E. ECONOMIC EVALUATION OF INDACATEROL VERSUS TIOTROPIUM OR FORMOTEROL FOR PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE COPD IN GREECE. <i>VALUE IN HEALTH</i> 14 (2011) A233-A510.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
9	Mauskopf JA, Baker CL, Monz BU, Juniper MD. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of the evidence. <i>J Med Econ</i> . 2010;13(3):403-17. doi: 10.3111/13696998.2010.499813.	Przegląd analiz ekonomicznych, brak danych odnośnie postaci farmaceutycznej
10	Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2010;2:25-36. Epub 2010 Mar 9.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
11	Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, Aaron SD, Sullivan SD, Vandemheen KL, Jones PW, Fitzgerald JM. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. <i>Thorax</i> . 2008 Nov;63(11):962-7. doi: 10.1136/thx.2007.089557. Epub 2008 Jul 11.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
12	Navarro Reynoso F. Efecto de las combinaciones salbutamol-ipratropio y salbutamol-tiotropio inhalados y teofilina vía oral en pacientes con EPOC. <i>Análisis de costo/efectividad.Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.</i> vol.19 no.2 México abr./jun. PÁGINAS: 122-126 2006	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
13	Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under	Nieodpowiednia technologia medyczna: brak danych

Lp.	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	real-world conditions. BMC Pulm Med. 2010 Sep 15;10:47. doi: 10.1186/1471-2466-10-47.	o postaci farmaceutycznej
14	Nielsen R, Kankaanranta H, Bjerner L, Lange P, Arnetorp S, Hedegaard M, Stenling A, Mittmann N. Cost effectiveness of adding budesonide/formoterol to tiotropium in COPD in four Nordic countries. Respir Med. 2013 Nov;107(11):1709-21. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.007. Epub 2013 Jul 13.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
15	Onukwugha E, Mullins CD, DeLisle S. Using cost-effectiveness analysis to sharpen formulary decision-making: the example of tiotropium at the Veterans Affairs health care system. Value Health. 2008 Sep-Oct;11(5):980-8. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00314.x. Epub 2008 Jan 11.	Nieodpowiednia technologia medyczna: brak danych o postaci farmaceutycznej; nieodpowiednia populacja
16	Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2004 Feb;23(2):241-9.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
17	Price D, Asukai Y, Ananthapavan J, Malcolm B, Radwan A, Keyzor I. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. Appl Health Econ Health Policy. 2013 Jun;11(3):259-74. doi: 10.1007/s40258-013-0021-5.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)
18	Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. Eur Respir J Suppl. 2003 Jun;41:29s-35s.	Publikacja nie dotyczy analizy ekonomicznej (artykuł poglądowy)
19	Roberts MH, Dalal AA. Clinical and economic outcomes in an observational study of COPD maintenance therapies: multivariable regression versus propensity score matching. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:221-33. doi: 10.2147/COPD.S27569. Epub 2012 Mar 22.	Nieodpowiednia technologia medyczna: brak danych o postaci farmaceutycznej
20	Rutten-van Mölken M, Lee TA. Economic modeling in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2006 Sep;3(7):630-4.	Przegląd modeli wykorzystanych w analizach ekonomicznych dla POChP; brak informacji o analizach dotyczących tiotropium w postaci roztworu do inhalacji
21	Rutten-van Mölken MP, Oostenbrink JB, Miravitlles M, Monz BU. Modeling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Eur J Health Econ. 2007 Jun;8(2):123-35. Epub 2007 Mar 17.	Nieodpowiednia technologia medyczna: brak danych o postaci farmaceutycznej
22	Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG. Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(1):71-88.	Przegląd analiz ekonomicznych, bez analiz dotyczących tiotropium w postaci roztworu do inhalacji
23	Suzuki C, Silva NL. ECONOMIC EVALUATION OF INDACATEROL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) FROM THE PUBLIC PAYER PERSPECTIVE IN BRAZIL. VALUE IN HEALTH 14 (2011) A233-A510.	Nieodpowiednia technologia medyczna: brak danych o postaci farmaceutycznej
24	Zalis'ka O, Tolubaiev V, Bocharova V. COST-BENEFIT ANALYSIS OF TIOTROPIUM AND SALMETEROL TREATMENT COMPARE TO USUAL PRACTICE ON SAMPLE OF EMPLOYED ECONOMICALLY ACTIVE COPD PATIENTS IN UKRAINE. VALUE IN HEALTH 15 (2012) A277-A575.	Nieodpowiednia technologia medyczna (proszek do inhalacji)

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Dalsza oczekiwana długość życia w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na POChP.....	17
Tabela 2. Natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa (wartość FEV ₁); TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	18
Tabela 3. Jakiegokolwiek (pierwsze) zaostrzenie; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	18
Tabela 4. Umiarkowane do poważnych zaostrzeń; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	18
Tabela 5. Poważne zaostrzenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	18
Tabela 6. Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; populacja leczonych pacjentów (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	19
Tabela 7. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	22
Tabela 8. Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	23
Tabela 9. Ciężkie zakażenia i zarażenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	23
Tabela 10. Ciężkie urazy, zatrucia i komplikacje; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	23
Tabela 11. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	23
Tabela 12. Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	23
Tabela 13. Rezygnacja z udziału w badaniu oraz rezygnacja z przyjmowania leczenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>)	23
Tabela 14. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; TIOres _{5µg} vs TIO _{18µg} ; (badanie o akronimie <i>TIOSPIR</i>).....	24
Tabela 15. Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva®: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy	25
Tabela 16. Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva® Respimat®: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy.....	26
Tabela 17. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie ekonomicznej (analiza podstawowa i analiza wrażliwości).....	28
Tabela 18. Zestawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych	30
Tabela 19. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	32
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości.....	33
Tabela 21. Wyniki analizy progowej	36

Tabela 22. Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Spiriva® Respimat®	41
Tabela 23. Strategia wyszukiwania PubMed – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]	42
Tabela 24. Strategia wyszukiwania Embase – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]	42
Tabela 25. Strategia wyszukiwania Cochrane – tiotropium w postaci roztworu do inhalacji [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014r.]	43
Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: NICE, SBU, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]	43
Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w serwisach internetowych: <i>www.clinicaltrials.gov</i> [data ostatniego wyszukiwania: 04.08.2014 r.]	43
Tabela 28. Przyczyny wykluczenia na etapie pełnych tekstów publikacja w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych	45
.....	47
.....	49

9. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 [REDACTED]	
[REDACTED].....	27
Wykres 2. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.....	35
Wykres 3. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ+pacjent.....	36
Wykres 4. Diagram (PRISMA) opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interwencji wnioskowanej (tiotropium w postaci roztworu do inhalacji)	44

10. PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696. z późn. zmianami.
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zmianami.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf, data dostępu 2014-06-30.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva® Respimat®. Materiały udostępnione przez podmiot odpowiedzialny.
6. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva®. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva®_proszek_18mcg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva%20proszek_18mcg.pdf), data dostępu 2014-06-24.
7. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>, data dostępu 2014-08-11.
8. Wiśniewska N, Kaczanowska M, Pieniążek I, Walczak J. Analiza problemu decyzyjnego dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva® Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, 2014. Praca niepublikowana.
9. Wiśniewska N, Kaczanowska M, Pieniążek I, Walczak J. Analiza efektywności klinicznej dla tiotropium w postaci roztworu do inhalacji (Spiriva® Respimat®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, 2014. Praca niepublikowana.
10. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva®. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva®_proszek_18mcg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva%20proszek_18mcg.pdf), data dostępu 2014-06-24.
11. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergorol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>, data dostępu 2014-05-30.
13. Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011 Aug 2;155(3):179-91.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Issued: June 2010. NICE clinical guideline 101. [guidance.nice.org.uk/cg101](http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf), <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf>, data dostępu 2014-08-13.
15. ICSI, <https://www.icsi.org/asset/yw83qh/COPD.pdf>, data dostępu 2014-05-30.
16. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V i wsp. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Jun;157(2):189-201.
17. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/AWA/251_AWA_OT_4350_18_SeebriBreezhaler_POChP_2013.11.08.pdf, data dostępu 2014-05-30.

18. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/AWA/331_AWA_OT_4350_28_Onbrez_Br_eezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf, data dostępu 2014-05-30.
19. Narody Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>, data dostępu 2014-08-07.
20. Wise RA, Anzueto A, Cotton D i wsp. Tiotropium Respimat® inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1491-501.
21. Wise RA, Anzueto A, Cotton D i wsp. Tiotropium Respimat® inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013 Oct 17;369(16):1491-501 [suplement].
22. Wise RA, Anzueto A, Calverley P i wsp. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat® Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res.* 2013 Apr 2;14:40. doi: 10.1186/1465-9921-14-40.
23. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01126437>, data dostępu: 2014-05-30.
24. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: Findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4: 137-148.
25. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2012. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=POZ_lifetables1990-2012.zip&sys=trwanie, data dostępu 2014-07-03.
26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2011 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. *Dz. U.* 2011 nr 242 poz. 1442.
27. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. *Dz. U.* 2013 poz. 1074.
28. Mucha J, Wiśniewska N, Pieniążek I, Walczak J. Produkt leczniczy Spiriva® Respimat® (tiotropium) stosowany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) - analiza wpływu na budżet. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, 2014. Praca niepublikowana.
29. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. DDD dla tiotropium. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB04, data dostępu 2014-08-07.