



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

**Analiza ekonomiczna**

Produkt leczniczy Berodual® N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc)

████████████████████  
████████████████████

Kraków 2014



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

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

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

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....</b>	<b>7</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>8</b>
<b>3. STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>4. WSTĘP.....</b>	<b>11</b>
4.1. Cel analizy .....	11
4.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Berodual® N .....	11
<b>5. ANALIZA EKONOMICZNA – POPULACJA CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBE PŁUC (POCHP) .....</b>	<b>13</b>
5.1. Problem decyzyjny .....	13
5.1.1. Populacja – populacja chorych na POChP .....	13
5.1.2. Interwencja .....	13
5.1.3. Technologia opcjonalna (komparator) .....	13
5.1.4. Wyniki końcowe.....	13
5.2. Metodyka i założenia modelowania przebiegu życia chorych na POChP .....	14
5.2.1. Technika analityczna .....	14
5.2.2. Modelowanie przebiegu życia chorego na POChP.....	14
5.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	18
5.2.4. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa .....	19
5.2.5. Naturalne tempo pogarszania się czynności płuc (wartość należna FEV <sub>1</sub> ) ...	20
5.2.6. Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność) .....	21
5.2.7. Horyzont czasowy.....	22
5.2.8. Perspektywa .....	22
5.2.9. Koszty.....	22
5.2.9.1. Koszty produktów leczniczych zawierających ipratropium (Atrovent®, Atrovent® N, Steri-Neb Ipratropium) oraz fenoterol i ipratropium (Berodual®) .....	23
5.2.9.2. Koszty wnioskowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Berodual® N .....	25
5.2.9.3. Zestawienie kosztów DDD produktu leczniczego Berodual® N oraz produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1.....	27
5.2.10. Dyskontowanie .....	27
5.2.11. Współczynnik <i>compliance</i> .....	28
5.2.12. Użyteczności .....	28
5.2.13. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu: chorzy na POChP .....	29
5.3. Wyniki analizy ekonomicznej – populacja chorych na POChP .....	33
5.3.1. Wyniki analizy podstawowej: analiza koszty-użyteczność dla populacji chorych na POChP.....	33

5.3.2. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: populacja chorych na POChP.....	35
<b>6. ANALIZA EKONOMICZNA – POPULACJA CHORYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ .....</b>	<b>37</b>
6.1. Problem decyzyjny – populacja chorych na astmę.....	37
6.1.1. Populacja .....	37
6.1.2. Interwencja .....	37
6.1.3. Technologia opcjonalna (komparator) .....	37
6.1.4. Wyniki końcowe.....	37
6.2. Metodyka i założenia modelowania przebiegu życia chorych na astmę .	37
6.2.1. Technika analityczna .....	37
6.2.2. Modelowanie przebiegu życia chorego na astmę .....	38
6.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	45
6.2.4. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa .....	47
6.2.5. Naturalne tempo pogarszania się czynności płuc (wartość należna FEV <sub>1</sub> ) ...	49
6.2.6. Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność) .....	49
6.2.7. Horyzont czasowy.....	50
6.2.8. Perspektywa .....	50
6.2.9. Koszty.....	50
6.2.10. Dyskontowanie .....	53
6.2.11. Współczynnik <i>compliance</i> .....	53
6.2.12. Użyteczności .....	53
6.2.1. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu; chorzy na astmę .....	54
6.3. Wyniki analizy ekonomicznej – populacja chorych na astmę.....	58
6.3.1. Wyniki analizy podstawowej: analiza koszty-użyteczność dla populacji chorych na astmę .....	58
6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: populacja chorych na astmę.....	60
<b>7. ZESTAWIENIE ROCZNYCH KOSZTÓW STOSOWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH BERODUAL® N ORAZ BERODUAL®, PRZYPADAJĄCYCH NA JEDNEGO PACJENTA.....</b>	<b>62</b>
<b>8. ANEKS .....</b>	<b>63</b>
8.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	63
8.2. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: analizy ekonomiczne.....	66
8.3. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	67
8.4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności u chorych na POChP.....	68
8.5. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: użyteczności u chorych na POChP .....	72
8.6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności u chorych na astmę.....	73

<b>8.7. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: użyteczności u chorych na astmę.....</b>	<b>77</b>
<b>8.8. Informacje dotyczące refundacji leków z grupy limitowej 201.1 na podstawie wykazu leków refundowanych według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków.....</b>	<b>78</b>
<b>8.9. Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N w ramach grupy limitowej 201.1 .....</b>	<b>81</b>
<b>8.10. Koszt DDD oraz liczba DDD dla produktu leczniczego Berodual® N uwzględnione w mechanizmie wyznaczania ceny detalicznej oraz podstawy limitu w grupie limitowej 201.1 .....</b>	<b>83</b>
<b>8.11. Dzienna dawka (DDD) dla substancji fenoterol oraz ipratropium .....</b>	<b>85</b>
<b>8.12. Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 w przeliczeniu na DDD .....</b>	<b>86</b>
<b>8.13. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego).....</b>	<b>87</b>
<b>8.14. Wzrost w populacji polskiej (dane Głównego Urzędu Statystycznego).....</b>	<b>88</b>
<b>8.15. Ustawowa wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....</b>	<b>89</b>
<b>9. SPIS TABEL .....</b>	<b>90</b>
<b>10. SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>92</b>
<b>11. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>93</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Ekspert ds. ekonomicznych	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>✓ Oszacowanie liczebności populacji docelowej</li><li>✓ Skonstruowanie modeli</li><li>✓ Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li><li>✓ Przegląd systematyczny użyteczności</li><li>✓ Przeprowadzenie obliczeń</li><li>✓ Redakcja dokumentu</li></ul>
██████████	Starszy specjalista ds. klinicznych	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych</li></ul>
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

Data zakończenia analizy: październik 2014 r.

Dane kontaktowe do autorów:

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

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych	pkt	punkt
bđ	brak danych	PLN	Polski Nowy Złoty
CZN	cena zbytu netto	PMSEAD	The Polish Multicentre Study of Epidemiology of Allergic Diseases
daw.	dawka	POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
DDD	definiowana dzienna dawka, (ang. <i>defined daily dose</i> )	QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
Dz. U.	Dziennik Ustaw	r.	rok
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (nazwa badania epidemiologicznego)	Rp	leki wydawane z przepisu lekarza
FEN	fenoterol	Rpz	leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
GUS	Główny Urząd Statystyczny	SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik koszy-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )	SEM	błąd standardowy ang. <i>Standard Error of the Mean</i> )
IPRaero	ipratropium	str.	strona
ln	logarytm naturalny	UCZ	Urzędowa cena zbytu
mg	miligram	WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, (ang. <i>World Health Organization</i> )
nđ	nie dotyczy	µg	mikrogram



### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Berodual® N u chorych na astmę oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP).

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

#### Metodyka

Finansowanie produktu leczniczego Berodual® N ze środków publicznych wnioskowane jest przy następujących warunkach:

- opakowanie jednostkowe zawierające: aerozol do inhalacji; dawka: 0,05 mg + 0,021 mg (fenoterol + ipratropium); opakowanie jednostkowe zawiera 200 dawek; kod EAN: 5909990917815;
- akt prawny: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*;
- wykaz: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*;
- wskazanie w pełni zgodne ze wskazaniem z charakterystyki produktu leczniczego Berodual® N: „Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą płuc lub bez rozedmy płuc). U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) reagującą na kortykosteroidy należy rozważyć równoczesne stosowanie terapii przeciwdzapalnej.” [5];
- cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe: [REDAKTION] PLN;
- grupa limitowa: [REDAKTION]  
[REDAKTION]  
[REDAKTION]  
[REDAKTION];
- kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): [REDAKTION]; kategoria odpłatności wyznaczona została w oparciu o mechanizm wyznaczania kategorii odpłatności zapisany w art. 14 Ustawy o refundacji [1];

- limit finansowania: wyznaczony w oparciu o mechanizm wyznaczania limitu finansowania zapisany w art. 15 Ustawy o refundacji [1].
- prognozowany czas wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual® N to [REDAKTION] r.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego *Wiśniewska 2014*, z której zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w ramach analizy koszty-użyteczność, której wynikiem był koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej (komparatora; produkt leczniczy Atrovent®) przez interwencję (produkt leczniczy Berodual® N) u jednego „uśrednionego” chorego w dożywotnym horyzoncie czasowym. Koszty oraz wyniki zdrowotne oszacowano poprzez modelowanie przebiegu życia chorego w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której uzyskano wyniki przy alternatywnych wartościach danych wejściowych do analizy (parametry kosztowe oraz parametry dotyczące efektywności klinicznej). Przeprowadzono analizę progową, w ramach której wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Berodual® N, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekraczał ustawowej wysokości progu opłacalności w warunkach polskich (111 381 PLN/QALY).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTM [4].

## Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji chorych na POChP

### Wyniki analizy podstawowej dla populacji chorych na POChP

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	FEN/IPRaero	IPRaero	FEN/IPRaero	IPRaero
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]		■		■
Próg opłacalności [PLN/QALY]	■		■	

Stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) wiąże się z większą liczbą lat życia skorygowanych o jakość ■ w porównaniu ze stosowaniem ipratropium ■.

Z perspektywy NFZ stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się z ■

Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł ■, co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, gdyż generuje mniejsze koszty oraz większą liczbę lat życia skorygowanych o jakość. Stosowanie

połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) jest zatem terapią dominującą.

Z perspektywy NFZ+ pacjent stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się z ■ porównaniu z ipratropium, ■. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł ■, co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności.

Analiza wrażliwości potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej.

## Wyniki analizy ekonomicznej dla populacji chorych na astmę oskrzelową

### Wyniki analizy podstawowej dla populacji chorych na astmę

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	FEN/IPRaero	IPRaero	FEN/IPRaero	IPRaero
Koszt leczenia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■		■
Efekt [QALY]	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■		■
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]		■		■
Próg opłacalności [PLN/QALY]	■		■	

Stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) wiąże się z większą liczbą lat życia skorygowanych o jakość ■ w porównaniu ze stosowaniem ipratropium ■.

Z perspektywy NFZ stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się z ■

Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł ■, co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, gdyż generuje mniejsze koszty oraz większą liczbę lat życia skorygowanych o jakość. Stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) jest zatem terapią dominującą.

Z perspektywy NFZ+ pacjent stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się z ■

Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł ■, co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności.

Analiza wrażliwości potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej.

## 4. WSTĘP

### 4.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual® N stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP).

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

### 4.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Berodual® N

Finansowanie produktu leczniczego Berodual® N ze środków publicznych wnioskowane jest przy następujących warunkach:

- opakowanie jednostkowe zawierające: aerozol do inhalacji; dawka: 0,05 mg + 0,021 mg (fenoterol + ipratropium); opakowanie jednostkowe zawiera 200 dawek; kod EAN: 5909990917815;
- akt prawny: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;*
- wykaz: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym;*
- wskazanie zgodne ze wskazaniem z charakterystyki produktu leczniczego Berodual® N: *„Produkt leczniczy jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą płuc lub bez rozedmy płuc). U pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) reagującą na kortykosteroidy należy rozważyć równoczesne stosowanie terapii przeciwzapalnej.”* [5];
- cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe: ██████████;
- grupa limitowa: ██████████  
██████████  
██████████  
██████████  
██████████

- .
- kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (pacjenta): ■■■■ ■■■■; kategoria odpłatności wyznaczona w oparciu o mechanizm wyznaczania kategorii odpłatności zapisany w art. 14 Ustawy o refundacji [1] (szczegóły wyznaczenia kategorii odpłatności przedstawiono w rozdziale 8.9, str. 81 niniejszej analizy);
  - limit finansowania: wyznaczony w oparciu o mechanizm wyznaczania limitu finansowania zapisany w art. 15 Ustawy o refundacji [1].

Prognozowany czas wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Berodual® N to ■■■■

## **5. ANALIZA EKONOMICZNA – POPULACJA CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBE PŁUC (POCHP)**

### **5.1. Problem decyzyjny**

#### **5.1.1. Populacja – populacja chorych na POChP**

Populację docelową stanowili chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP).

#### **5.1.2. Interwencja**

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Berodual® N; opakowanie jednostkowe zawierające: aerozol do inhalacji; dawka: 0,05 mg + 0,021 mg (fenoterol + ipratropium); opakowanie jednostkowe zawiera 200 dawek; kod EAN: 5909990917815.

#### **5.1.3. Technologia opcjonalna (komparator)**

Technologią opcjonalną był produkt leczniczy Atrovent®, zawierający ipratropium w dawce 20 µg. W badaniach klinicznych, włączonych do analizy klinicznej, z których wyniki wykorzystano w analizie ekonomicznej dla populacji chorych na POChP (*Charoenpan 1990* [27] oraz *Solari 1981* [28]), komparatorem był produkt leczniczy Atrovent®.

#### **5.1.4. Wyniki końcowe**

W związku z przeprowadzeniem analizy koszty-użyteczność wynikami końcowymi analizy ekonomicznej dla populacji chorych na POChP, były:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora) u jednego „uśrednionego” chorego na POChP w dożywotnym horyzoncie czasowym;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako lata życia skorygowane o jakość życia (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora), u jednego „uśrednionego” chorego na POChP w dożywotnym horyzoncie czasowym.

## 5.2. Metodyka i założenia modelowania przebiegu życia chorych na POChP

### 5.2.1. Technika analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego *Wiśniewska 2014* [6]. Z analizy *Wiśniewska 2014* zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w ramach analizy koszty-użyteczność, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej (komparatora; produkt leczniczy Atrovent®) przez interwencję (produkt leczniczy Berodual® N) u jednego „uśrednionego” chorego na POChP w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której uzyskano wyniki przy alternatywnych wartościach danych wejściowych do analizy (parametry kosztowe oraz parametry dotyczące efektywności klinicznej).

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Berodual® N, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekraczał ustawowej wysokości progu opłacalności w warunkach polskich (111 381 PLN/QALY; szczegółły wyznaczenia wysokości progu opłacalności przedstawiono w rozdziale 8.15, str. 89).

### 5.2.2. Modelowanie przebiegu życia chorego na POChP

Koszty oraz wyniki zdrowotne zastosowania porównywanych technologii medycznych wyznaczono poprzez modelowanie przebiegu życia chorego na POChP. W związku z krótkim okresem obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej (4 dni w badaniu *Charoenpan 1990* [27] oraz 3 dni w badaniu *Solari 1981* [28]), w ramach modelowania przeprowadzono prognozę przebiegu choroby w oparciu o wyniki uzyskane w krótkim okresie obserwacji.

Struktura modelu została zbudowana na podstawie modeli wykorzystanych w opublikowanych analizach zagranicznych dotyczących chorych na POChP [36,37]. Model, odwzorowujący przebieg życia chorego podzielono na pięć rozłącznych stanów, w których chory może przebywać w danym cyklu modelu. Cykl modelu jest okresem czasu, po którym pacjent może przejść do innego stanu modelu (lub pozostać w tym samym stanie modelu): w niniejszej analizie przyjęto długość cyklu na poziomie 3 miesięcy (w związku z przewlekłym charakterem POChP oraz względnie powolnymi zmianami stanu choroby okres trzymiesięczny jest okresem pozwalającym uwzględnić realne zmiany w przebiegu POChP [30]). Stany modelu przyjęto w oparciu o stopień ciężkości POChP, który to stopień ciężkości wpływa na jakość życia oraz schemat leczenia oraz koszty [30,32]:

- łagodny stopień obturacji (stopień GOLD 1); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość  $FEV_1$  spełnia warunek  $FEV_1 \geq 80\%$  (zobacz Tabela 1);

- umiarkowany stopień obturacji (stopień GOLD 2); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość  $FEV_1$  spełnia warunek  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  (zobacz Tabela 1);
- ciężki stopień obturacji (stopień GOLD 3); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość  $FEV_1$  spełnia warunek  $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  (zobacz Tabela 1);
- bardzo ciężki stopień obturacji (stopień GOLD 4); pacjent przebywa w tym stanie, gdy wartość  $FEV_1$  spełnia warunek  $FEV_1 < 30\%$  (zobacz Tabela 1);
- zgon; pacjent przechodzi do tego stanu, gdy nastąpi zgon z powodu POChP albo jakiegokolwiek innej przyczyny.

**Tabela 1.**  
**Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w POChP według klasyfikacji GOLD**

Stopień zaawansowania choroby (nazwa stanu modelu)	Stopień obturacji	Wartość $FEV_1$ (% wartości należnej)
GOLD 1	łagodny	$FEV_1 \geq 80\%$
GOLD 2	umiarkowany	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
GOLD 3	ciężki	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
GOLD 4	bardzo ciężki	$FEV_1 < 30\%$

Tabela sporządzona na podstawie wytycznych GOLD 2014 [30,32].

Na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi została przypisana początkowa wartość  $FEV_1$ . Z wykorzystaniem odpowiednich formuł matematycznych pozwalających obliczyć wartość  $FEV_1$  należnej w zależności od płci, wieku oraz wzrostu, obliczony został iloraz początkowej wartości  $FEV_1$  oraz wartości  $FEV_1$  należnej; obliczona w ten sposób część procentowa wartości należnej pozwoliła zakwalifikować pacjenta do jednego ze stanów modelu (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4).

W cyklu drugim modelu (tj. po trzech miesiącach) początkowa wartość  $FEV_1$  została skorygowana o efekt leczenia (przyjęty na podstawie wyników analizy klinicznej [6]). Jeśli w drugim cyklu iloraz skorygowanej wartości  $FEV_1$  oraz wartości  $FEV_1$  należnej (obliczonej dla wieku pacjenta w drugim cyklu) pozostał w tym samym przedziale według stopni zaawansowania (zobacz Tabela 1), który przyporządkowany został w pierwszym cyklu modelu, chory pozostał w tym samym stanie modelu, natomiast jeśli część procentowa wartości należnej pozwoliła na zmianę zakwalifikowania do innego stopnia obturacji, pacjent zmienił stan modelu. Na przykład: w pierwszym cyklu u chorego stwierdzono 40% wartości należnej, zatem na początku symulacji pacjent znalazł się w stanie modelu GOLD 3, po trzech miesiącach w trakcie leczenia stwierdzono zmianę części procentowej wartości należnej do poziomu 55%, zatem w drugim cyklu pacjent przebywał w stanie GOLD 2.

W związku z krótkim okresem obserwacji badania kliniczne nie dostarczyły danych na temat wyników w długim okresie obserwacji, w związku z czym przyjęto, że efekt przyjęty w trzecim miesiącu modelu utrzyma się. W modelu uwzględniono naturalną progresję POChP. Dla każdego cyklu modelu obliczono wartość  $FEV_1$  należnej, wyznaczając w ten sposób naturalną zmianę war-

tości FEV<sub>1</sub> należnej (wraz z wiekiem wartość FEV<sub>1</sub> należnej maleje). Wartość FEV<sub>1</sub> u chorego w trzecim cyklu obliczono jako wartość FEV<sub>1</sub> w drugim cyklu pomniejszoną o wartość odpowiadającą naturalnej zmianie wartości FEV<sub>1</sub> należnej (obliczonej jako różnica pomiędzy wartością FEV<sub>1</sub> należną w drugim cyklu i wartością FEV<sub>1</sub> należną w trzecim drugim cyklu). W kolejnych cyklach wartość FEV<sub>1</sub> u chorego na POChP obliczono analogicznie, według następującej reguły:

$$\begin{aligned} & \text{wartość FEV}_1 \text{ u chorego w cyklu „N”} = \\ & \text{wartość FEV}_1 \text{ u chorego w cyklu „N-1”} \\ & \text{minus} \\ & (\text{wartość FEV}_1 \text{ należnej w cyklu „N-1” minus wartość FEV}_1 \text{ należnej w cyklu „N”}) \end{aligned}$$

Pacjent przebywając w danym stanie modelu generuje koszty oraz efekty zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość; QALY) przypisane do tego stanu. W trakcie symulacji przebiegu życia chorego sumowane są koszty oraz efekty, co pozwala wyznaczyć koszty oraz wyniki zdrowotne w przyjętym horyzoncie czasowym. Modelowanie przeprowadzono w ramach mikrosymulacji, tj. przeprowadzono symulację przebiegu życia 1 000 pacjentów, po czym uzyskane wyniki (koszty oraz wyniki zdrowotne) uśredniono (średnia arytmetyczna) uzyskując w ten sposób wynik średni (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym). W ramach mikrosymulacji losowaniu podlegały wartości dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjenta oraz wartości dotyczące skuteczności klinicznej (rozkłady prawdopodobieństwa, według których przebiegało losowanie przedstawiono w zestawieniu zbiorczym: Tabela 9, str. 30). Końcowym wynikiem obliczeń jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej (produkt leczniczy Atrovent®) przez interwencję (produkt leczniczy Berodual® N) u jednego „uśrednionego” pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wyznaczono z wykorzystaniem następującej formuły matematycznej:

$$\begin{aligned} \text{ICUR} = & \\ & (\text{Koszt stosowania interwencji minus koszt stosowania komparatora}) \\ & / \\ & (\text{Lata życia skorygowane o jakość przy stosowaniu interwencji} \\ & \text{minus} \\ & (\text{lata życia skorygowane o jakość przy stosowaniu komparatora})) \end{aligned}$$

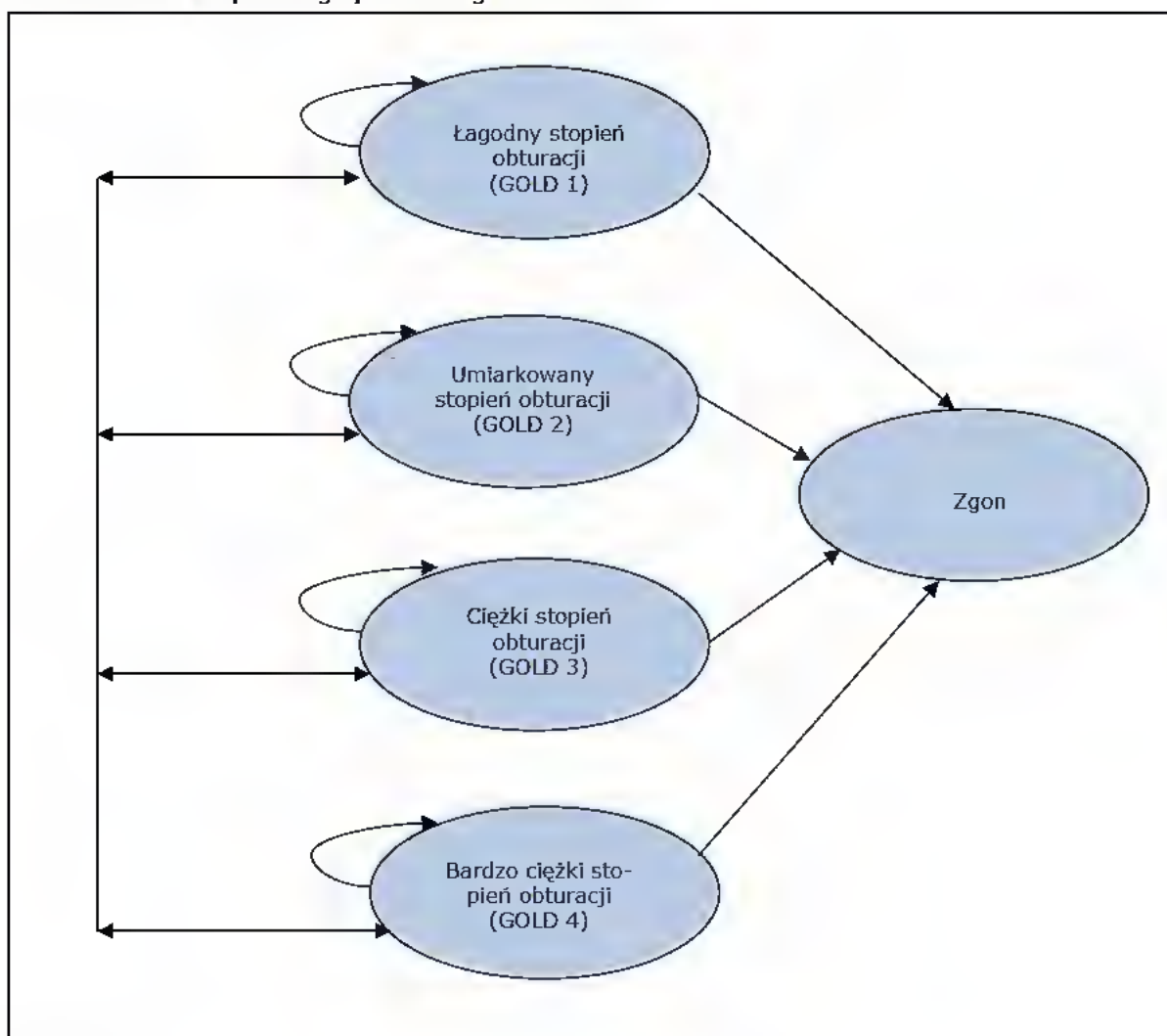
W modelowaniu wykorzystano generator liczb losowych: z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Application*) dostępnego w ramach oprogramowania Microsoft® Office Excel® generowano ciąg liczb losowych dla parametrów modelu, którym przypisano rozkłady prawdopodobieństwa (rozkłady prawdopodobieństwa przedstawia Tabela 9, str. 30). W modelu istnieje możliwość generowania różnych ciągów liczb losowych przy każdym uruchomieniu symulacji (każda symulacja, tj. symulacja przebiegu życia 1 000 chorych, prowadzi do innych wyników) oraz możliwość generowania ciągów liczb losowych powtarzanych przy każdym uruchomieniu symulacji (użytkownik może wybrać spośród 10 powtarzalnych ciągów losowych; przy identycznym zestawie danych wejściowych, każde uruchomienie symulacji przy danym wyborze ciągu liczb losowych, skutkuje takim samym wynikiem). Metoda powtarzanych ciągów liczb losowych zapewnia przeprowadzenie spójnych obliczeń w ramach analizy podstawowej i analizy minimaliza-



cji kosztów: w przypadku nie wykorzystania powtarzanych ciągów losowych, w ramach symulacji przy zmienionym jednym parametrze kosztowym zmianie uległyby również wyniki zdrowotne, co nie pozwoliłoby odnieść wyników poszczególnych symulacji względem siebie, czyli – w rozpatrywanym przypadku – nie pozwoliłoby ocenić w jakim stopniu na wyniki analizy wpływa zmiana jedynie danego parametru kosztowego. Opcje wyboru dotyczące metody generowania ciągów liczb losowych są dostępne w modelu, w arkuszu „generator\_losowy”.

Rysunek 1 przedstawia schemat modelu, służącego przeprowadzeniu modelowania przebiegu życia chorego na POChP.

**Rysunek 1.**  
**Schemat modelu – przebieg życia chorego na POChP**



### 5.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W badaniach klinicznych, włączonych do analizy klinicznej [6] dla populacji chorych na POChP włączono dwa randomizowane badania kliniczne Charoenpan 1990 [27] oraz Solari 1981 [28], dotyczące skojarzenia fenoterolu z ipratropium w dawce 50 µg/20 µg. Tabela 2 przedstawia charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań Solari 1981, Charoenpan 1990.

Tabela 2.  
Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań w populacji chorych na POChP (Solari 1981, Charoenpan 1990)

Parametr	Solari 1981 [28]		Charoenpan 1990 [27]
	Responders FEN/IPR <sub>aero</sub> /FEN/ IPR	Non-responders FEN/IPR <sub>aero</sub> /FEN/ IPR	FEN/IPR <sub>aero</sub> /FEN/ IPR/PL
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci hospitalizowani z stabilną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nie pogorszoną przez jakiegokolwiek inne warunki, w szczególności przez infekcje</li> <li>Wskaźnik FEV<sub>1</sub> &lt; 70%.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ze stabilną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc</li> <li>Historia palenia tytoniu &gt; 10 paczko-let (14 pacjentów zaprzestało palenia, 2 pacjentów palilo okazjonalnie)</li> <li>Duszność i/lub przewlekły kaszel przez co najmniej 3 lata</li> <li>Brak występowania poważnych chorób układu krążenia, wątroby lub nerek</li> <li>Pacjenci wykazujący poprawę w badaniach czynności płuc poniżej 15% względem wartości wyjściowej po inhalacji z salbutamolu lub terbutaliny w dawce 200 µg</li> </ul>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przyjmowanie leku rozszerzającego oskrzela w ciągu 12 godzin poprzedzających badanie</li> <li>Przedział większy niż 72 godziny pomiędzy dwoma następującymi po sobie badaniami</li> <li>Różnice w wyjściowych wartościach wskaźnika FEV<sub>1</sub> ±15% pomiędzy dwoma badaniami</li> <li>Zmiany w leczeniu systemowym podawanym pacjentowi pomiędzy początkiem i końcem badania</li> </ul>		Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wyłączenia pacjentów z badania
Liczba pacjentów	13	14	16
Mężczyźni, n (%)	11 (84,6)*	12 (85,7)*	14 (87,5)*
Wiek, średnia w latach (zakres zmienności)	53 (SEM=3; SD=10,82)	64 (SEM=2; SD=7,48)	66,19 (SD=7,64; zakres 53-75)
Wzrost, średnia w cm (zakres zmienności)	168 (SEM=2; SD=7,21)	168 (SEM=2; SD=7,48)	nie podano
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania (zakres zmienności)	1,3 (SEM = 0,19; SD=0,69)	1,39 (SEM=0,14; SD=0,52)	0,73 (SEM =0,11; SD=0,44)

Parametr	Solaris 1981 [28]		Charoenpan 1990 [27]
	Responders FEN/IPR <sub>aero</sub> /FEN/ IPR	Non-responders FEN/IPR <sub>aero</sub> /FEN/ IPR	FEN/IPR <sub>aero</sub> /FEN/ IPR/PL
Wartość FEV <sub>1</sub> należna na początku badania (zakres zmienności)	nie podano	nie podano	kobiety = 39,1% mężczyźni = 33,6%

Tabela sporządzona na podstawie analizy klinicznej [6]; w oparciu o podane w analizie klinicznej wartości SEM, SD (odchylenia standardowe) obliczono według reguły SEM × (liczba pacjentów)<sup>0,5</sup>.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek kobiet w obu badaniach był zbliżony, wzrost podano jedynie w badaniu *Solaris 1981*. W badaniu *Charoenpan 1990* średnia wieku była wyższa, natomiast wartość FEV<sub>1</sub> na początku badania była wyraźnie niższa w badaniu *Charoenpan 1990*, co może prowadzić do wniosku, że do badania włączono pacjentów z cięższym stopniem zaawansowania POChP. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji z badania *Solaris 1981* [28]. W analizie wrażliwości rozważano wyniki z badania *Charoenpan 1990* [27].

#### 5.2.4. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa

W związku z uwzględnieniem w podstawowej analizie ekonomicznej charakterystyki wyjściowej populacji z badania *Solaris 1981* [28] (co wynikało z analizy charakterystyki wyjściowej pacjentów; szczegóły w rozdziale 5.2.3, str. 18) w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa z badania *Solaris 1981* [28], natomiast w analizie wrażliwości rozważano wyniki z badania *Charoenpan 1990* [27]. Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące skuteczności interwencji oraz technologii opcjonalnej.

Tabela 3.  
Wyniki dotyczące skuteczności w populacji chorych na POChP (*Solaris 1981*, *Charoenpan 1990*)

Parametr	Solaris 1981 [28]		Charoenpan 1990 [27]
	Responders FEN/IPR <sub>aero</sub> vs IPR	Non-responders FEN/IPR <sub>aero</sub> vs IPR	FEN/IPR <sub>aero</sub> vs IPR
Liczba pacjentów	N=13*	N=14*	N=16*
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania: średnia (zakres zmienności)	1,3* (SEM = 0,19; SD=0,69)*	1,39* (SEM=0,14; SD=0,52)*	0,73* (SEM =0,11; SD=0,44)*
	średnia = 1,35 obliczone jako średnia ważona średnich: (1,3 × 13 + 1,39 × 14)/(13+14)		
Zmiana procentowa FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości na początku badania	41,9% vs 28,9%* (p < 0,008); zmiana po 60 minutach		25,3% vs 16,4%* zmiana po 6 godzinach
Wartość FEV <sub>1</sub> po zastosowanym leczeniu FEN/IPR <sub>aero</sub> vs IPR	1,91 vs 1,74** obliczone jako: 1,35 × (100%+41,9%) vs 1,35 × (100%+28,9%)		0,91 vs 0,85** obliczone jako: obliczone jako: 0,73 × (100%+25,3%) vs 1,35 × (100%+16,4%)

\* na podstawie badań klinicznych *Solaris 1981* [28] i *Charoenpan 1990* [27];

\*\* wartości obliczone przez autorów niniejszej analizy: wartość średnia na początku badania skorygowana o zmianę procentową w stosunku do wartości na początku badania.

W badaniach klinicznych *Solari 1981* [28] oraz *Charoenpan 1990* [27] nie podano informacji na temat występowania zaostrzeń POChP; w badaniach tych nie odnotowano występowania poważnych działań niepożądanych.

### 5.2.5. Naturalne tempo pogarszania się czynności płuc (wartość należna FEV<sub>1</sub>)

W ramach wyszukiwania danych dotyczących wartości należnych FEV<sub>1</sub> odnaleziono 7 publikacji przedstawiających wyniki dotyczące pomiarów wartości należnych FEV<sub>1</sub> w populacji zdrowej (populacji tej przypisano wartość należną FEV<sub>1</sub>) [35,55,56,57,58,59,60].

W związku z potencjalnymi różnicami w wartościach należnych FEV<sub>1</sub> jakie mogą wystąpić pomiędzy grupami etnicznymi [59], zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy ekonomicznej wyników z populacji europejskiej, zatem wyłączone zostały publikacje opisujące wyniki badań przeprowadzonych w Australii i Ameryce Północnej [55,57,58,59,60]. Do pozostałych dwóch badań włączono populację ludzi zdrowych (niepalących oraz bez objawów ze strony układu oddechowego) zamieszkujących kontynent europejski:

- badanie *Falschetti 2004* przeprowadzone w grupie 6 053 mieszkańców Anglii [35];
- badanie *Brändli 1996* przeprowadzone w grupie 3 157 mieszkańców Szwajcarii [56].

W analizie ekonomicznej zdecydowano o wyborze wyników badania *Falschetti 2004*, jako badania przeprowadzonego w większej populacji, co pozwoliło na zwiększenie dokładności opracowanego modelu; poprzez model rozumieć należy formułę matematyczną odwzorowującą zmienność badanej wartości (w tym przypadku wartość FEV<sub>1</sub> należną) w zależności od zmiennych w badanej grupie (w tym przypadku, w zależności od płci oraz wzrostu). Współczynniki R<sup>2</sup> zostały wyznaczone na poziomie:

- w badaniu *Falschetti 2004* = 0,59 w grupie mężczyzn oraz 0,69 w grupie kobiet [35];
- w badaniu *Brändli 1996* = 0,44 w grupie mężczyzn oraz 0,47 w grupie kobiet [56],

gdzie współczynnik determinacji R<sup>2</sup> określa informację o tym, jaka część zmienności badanej wartości wyjaśniona została przez model. Współczynnik determinacji R<sup>2</sup> przyjmuje wartości z przedziału 0-1, przy czym im wartość jest bliższa 1, tym model dokładniej odpowiada badanej wartości.

Naturalne tempo pogarszania się czynności płuc, w zakresie wartości FEV<sub>1</sub>, wyznaczono w oparciu o wyniki badania *Falschetti 2004* [35]. W badaniu *Falschetti 2004* [35] przedstawiono wyznaczone równania regresji, będące matematycznymi wzorami pozwalającymi wyznaczyć wartość FEV<sub>1</sub> należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej w Anglii. Równanie regresji miało następującą postać:

$$\text{wartość FEV}_1 \text{ należna} = \exp(b_0 + b_1 \times \text{wiek} + b_2 \times \text{wiek}^2 + b_3 \times \ln(\text{wzrost}))$$

gdzie b<sub>0</sub>, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>3</sub> są współczynnikami regresji (zobacz Tabela 4); wiek wyrażony jest w latach, wzrost wyrażony jest w centymetrach; exp() oznacza funkcję eksponencjalną; ln() oznacza logarytm naturalny.

**Tabela 4**  
Współczynniki regresji pozwalającej wyznaczyć wartość FEV<sub>1</sub> należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej

Płeć	Współczynniki regresji			
	b <sub>0</sub>	b <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>
kobiety	-8,49717	0,00422	-0,00015	1,90019
mężczyźni	-9,37674	0,00183	-0,00011	2,10839

Tabela sporządzona na podstawie publikacji *Falaschetti 2004* [35].

Na przykład wartość FEV<sub>1</sub> należną u kobiety w wieku 50 lat o wzroście 170 cm wynosi (według następującego wzoru):

$$= \exp(-8,49717 + 0,00422 \times 50 + (-0,00015) \times 50^2 + 1,90019 \times \ln(170)) = 2,99763.$$

### 5.2.6. Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność)

Uwzględniono dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z POChP. W związku z brakiem polskich danych dotyczących śmiertelności, której przyczyną byłoby POChP, uwzględniono dane z analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność ipratropium, tiotropium oraz salmeterol w warunkach hiszpańskich. W analizie ekonomicznej *Rutten-van Mólken 2007* [33] podano analizie dane pacjentów włączonych do badania epidemiologicznego *Miravittles 2004* [34], otrzymując miesięczne prawdopodobieństwo zgonu (z dowolnej przyczyny: z powodu POChP oraz innych przyczyn) w zależności od stopnia ciężkości POChP (rozważano stopnie: umiarkowany, ciężki, bardzo ciężki). W niniejszej analizie przyjęto, że – w związku z brakiem danych – postać łagodna POChP nie wpływa na prawdopodobieństwo zgonu. Autorzy niniejszej analizy ekonomicznej przeliczyli prawdopodobieństwo miesięczne na prawdopodobieństwo 3-miesięczne, odpowiadające długości cyklu modelu (zobacz Tabela 5).

**Tabela 5**  
Kwartalne prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP

Prawdopodobieństwo zgonu	Stopień ciężkości POChP			
	łagodny	umiarkowany	ciężki	bardzo ciężki
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu na podstawie analizy ekonomicznej <i>Rutten-van Mólken 2007</i> [33]	nie podano wartości	0,001	0,002	0,008
Prawdopodobieństwo 3-miesięczne zgonu*	nie dotyczy	0,002997	0,005988	0,023809

\* obliczone według reguły matematycznej prawdopodobieństwo 3-miesięczne = 1 - (1 - prawdopodobieństwo miesięczne)<sup>3</sup>.

W modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu zależne od wieku i płci z populacji ogólnej według danych Głównego Urzędu Statystycznego (Tablice trwania życia [28]).

Dane dotyczące śmiertelności w populacji chorych na POChP uwzględniały zarówno śmiertelność z powodu choroby jak i z innych przyczyn. W związku z powyższym, aby nie zawyżać prawdopodobieństwa zgonu poprzez uwzględnienie śmiertelności zarówno w populacji chorych na POChP jak i w populacji ogólnej, w modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu modelu równe jest wartości maksymalnej spośród dwóch prawdopodobieństw: zgon w populacji chorych na POChP oraz zgon w populacji ogólnej.

### 5.2.7. Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, przy czym jako górną granicę wieku przyjęto 100 lat, w związku dostępnością danych do 100 roku życia w Tablicach trwania życia (opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego [29]).

W związku z faktem, że POChP jest chorobą przewlekłą [30], horyzont dożywotni pozwolił uwzględnić wszystkie potencjalne różnice (w kosztach i wynikach zdrowotnych) pomiędzy zastosowaniem interwencji i komparatora.

W analizie wrażliwości rozważano skrócenie horyzontu do 5 lat.

Horyzont czasowy jest zgodny z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytocznymi AOTM [4].

### 5.2.8. Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw ekonomicznych:

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

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytocznymi AOTM [4].

### 5.2.9. Koszty

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące następujących kosztów ujętych w niniejszej analizie ekonomicznej:

- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berodual® N;
- kwoty refundacji oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Atrovent® (oraz inne produkty lecznicze aktualnie tworzące grupę limitową 201.1: Berodual®, Atrovent® N, Steri-Neb Ipratropium) [10,25].

Koszty zostały wyznaczone zgodnie z mechanizmami wyznaczania kosztów zapisanymi w Ustawie o refundacji [1]. Szczegółowe wyliczenia dotyczące refundacyjnych składowych kosztów produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 201.1 przedstawiono – aby nie powiełać obszernych części tekstu - w analizie wpływu na budżet (rozdziały 8.9 i 8.10) [25] oraz modelu. W związku z faktem, że limit finansowania wyznaczany jest zarówno w oparciu o cenę hurtową jak i udziały w liczbie zrefundowanych opakowań, wyliczenia dotyczące grupy limitowej 201.1 przeprowadzono z wykorzystaniem prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań (szczegółowe założenia prognoz przedstawiono w analizie wpływu na budżet [25]).

W leczeniu chorych na POChP można zastosować również inne technologie medyczne [30]:

- szczepienia przeciwko grypie;
- rehabilitacja;
- teofilina;
- mukolityki;
- glikokortykosteroidy wziewne;
- tlenoterapia.

Leczenie powinno być dostosowane do stopnia obturacji oskrzeli (według parametru FEV<sub>1</sub>), liczby zaostrzeń (liczba zaostrzeń w wywiadzie), oceny objawów (w skali CAT) oraz oceny duszności (według zmodyfikowanej skali duszności *British Medical Research Council* mMRC) [30]. W związku z faktem, że w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [6] nie analizowano liczby zaostrzeń, uwzględnienie podanych powyżej technologii medycznych wymagałoby wielu założeń (odnośnie występowania zaostrzeń), co uczyniłoby analizę kosztów mało wiarygodną. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono tych technologii medycznych. W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [6] wykazano, że połączenie fenoterolu i ipratropium w większym stopniu poprawia wyniki mierzone parametrem FEV<sub>1</sub>, w związku z powyższym poprawa w stopniu obturacji oskrzeli może skutkować redukcją dawek, co spowodowałoby redukcję kosztów; nieuwzględnienie zatem dodatkowych technologii medycznych, może być uznane za założenie konserwatywne, tj. zaniżające różnicę w kosztach pomiędzy ocenianą interwencją i technologią opcjonalną.

#### **5.2.9.1. Koszty produktów leczniczych zawierających ipratropium (Atrovent®, Atrovent® N, Steri-Neb Ipratropium) oraz fenoterol i ipratropium (Berodual®)**

Aktualne (na dzień zakończenia analizy) koszty produktów leczniczych z grupy 201.1 przedstawia Tabela 40, str. 79 [10]. Aktualnie w grupie limitowej 201.1 (*Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu*) podstawę limitu wyznacza produkt leczniczy Atrovent® N zawierający ipratropium (Tabela 40, str. 79) [11].

Zgodnie z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji [1] produkty lecznicze z grupy limitowej 201.1 kwalifikują się do 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 produkty lecznicze z grupy limitowej 201.1 podlegały refundacji przy poziomie odpłatności ryczałtowym we wskazaniu „Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli” w ramach wykazu „WYKAZ LEKÓW I WYROBÓW MEDYCZNYCH, WYDAWANYCH PO WNIESIENIU OPŁATY RYCZAŁTOWEJ, ZE WZGLĘDU NA CHOROBY, O KTÓRYCH MOWA W § 1 ROZPORZĄDZENIA” [15]. W związku z powyższym po wejściu w życie Ustawy o refundacji (1 styczeń 2012 roku) w grupie limitowej 201.1 ustalono kategorię odpłatności świadczeniobiorcy „ryczałt” do wysokości limitu finansowania.

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Berodual® N wnioskuje o włączenie produktu leczniczego Berodual® N [REDAKTURA]. W związku z powyższym w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono obliczenia dotyczące składowych kosztów (cena detaliczna, kwota refundacji, dopłata pacjenta) [REDAKTURA].

[REDAKTURA] Prognozy przeprowadzone w analizie wpływu na budżet wykazały, że prognozowany wpływ jaki wywrze wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Berodual® N na liczbę zrefundowanych opakowań produktów leczniczych [REDAKTURA].

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że do grupy limitowej 201.1 nie zostanie wpisany jakikolwiek nowy lek oraz że grupę limitową 201.1 nie opuści jakikolwiek lek obecnie tworzący tą grupę; autorom analizy wpływu na budżet nie były znane jakiegokolwiek przesłanki pozwalające w sposób wiarygodny założyć, że kształt grupy 201.1 ulegnie zmianie w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet [25].

Tabela 6 przedstawia cenę zbytu netto, cenę detaliczną, limit finansowania, poziom odpłatności, kwotę refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe produktów leczniczych, tworzących aktualnie grupę limitową 201.1, zawierających ipratropium (Atrovent®, Atrovent® N, Steri-Neb Ipratropium) oraz fenoterol i ipratropium (Berodual®).



Tabela 6

Opakowania jednostkowe produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1: 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]
Berodual® (5909990101917)	17,00	22,94	13,66	ryczałt	10,46	12,48
Atrovent® (5909990322114)	10,75	15,85	13,66	ryczałt	10,46	5,39
Atrovent® N (5909990999019)	19,03	27,32	27,32	ryczałt	23,76	3,56
Steri-Neb Ipratropium 1 ml (5909990977710)	10,50	15,57	13,66	ryczałt	10,46	5,11
Steri-Neb Ipratropium 2 ml (5909990977727)	21,00	29,55	27,32	ryczałt	23,76	5,79

Szczegółowe wyliczenia dotyczące refundacyjnych składowych kosztów produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 201.1 przedstawiono w analizie wpływu na budżet [25].

#### 5.2.9.2. Koszty wnioskowanej technologii lekowej – produkt leczniczy Berodual® N

Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy Berodual® N wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual® N z ceną zbytu netto [REDAKTOWANE] za opakowanie jednostkowe zawierające 200 dawek (jedna dawka: 0,05 mg fenoterol + 0,021 mg ipratropium), kod EAN: 5909990917815. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z powyższym, w sytuacji wprowadzenia wnioskowanych warunków refundacji produktu leczniczego Berodual® N cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N zostaną wyznaczone zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji [1 [REDAKTOWANE]]

Tabela 7 przedstawia cenę detaliczną, limit finansowania, poziom odpłatności, kwotę refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N przy wprowadzeniu refundacji [REDAKTOWANE] Przedstawiono również aktualne koszty jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N. Tabela 7 zawiera informacje o metodologii wyznaczenia poszczególnych kosztów.

Tabela 7

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

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Scenariusz	Cena zbytu netto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Kwota refundacji [PLN]	Wielkość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Berodual® N aerozol do inhalacji dawka: 0,05 mg + 0,021 mg (fenoterol + Ipratropium) opakowanie jednostkowe zawiera 200 dawek kod EAN: 590999091 7815	Scenariusz istniejący - brak refundacji <sup>1</sup>	■	■	■	■	■	■
	Scenariusz istniejący - refundacja na zasadach art. 46 Ustawy o świadczeniach <sup>2</sup>	■	■	■	■	■	■
	Scenariusz nowy - wykaz leków refundowanych <sup>3</sup>	■	■	■	■	■	■
	Scenariusz nowy - refundacja na zasadach art. 46 Ustawy o świadczeniach <sup>4</sup>	■	■	■	■	■	■

2

Wnioskowana cena zbytu netto wynosi ■ za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N. ■

### 5.2.9.3. Zestawienie kosztów DDD produktu leczniczego Berodual® N oraz produktów leczniczych [REDACTED]

Wykres 1 przedstawia zestawienie kwoty refundacji oraz dopłaty świadczeniobiorcy za DDD produktu leczniczego Berodual® N oraz produktów leczniczych [REDACTED] w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym (obliczenia szczegółowe przedstawiono w załączniku: Tabela 44, str. 86).

#### Wykres 1

**Kwota refundacji oraz dopłata świadczeniobiorcy za DDD produktu leczniczego Berodual® N oraz produktów leczniczych [REDACTED] w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym**



### 5.2.10. Dyskontowanie

W przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi AOTM [4].

### 5.2.11. Współczynnik *compliance*

Współczynnik *compliance* jest wartością liczbową odpowiadającą stosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania, np. wartość współczynnika *compliance* na poziomie 1, odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta wszystkich zalecanych dawek, natomiast wartość 0,9 odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta 90% zalecanych dawek.

W analizie podstawowej przyjęto wartość współczynnika *compliance* na poziomie 100%, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość 90%.

### 5.2.12. Użyteczności

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 8.4, str. 68) było odnalezienie użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu. Po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zdecydowano o wyborze użyteczności wykorzystanych w analizach ekonomicznych *Price 2010* [36] oraz *Price 2013* [37]. Użyteczności te zostały wyznaczone z wykorzystaniem standardowego kwestionariusza EQ-5D, zalecanego do wykorzystywania w analizach ekonomicznych [4]. Dane do kwestionariusza EQ-5D były gromadzone w ramach trzech badań klinicznych III fazy oceniających indakaterol, w trzech punktach czasowych: na początku badania, w 12. tygodniu oraz w 26. tygodniu. Łącznie zgromadzono ponad 11 000 kwestionariuszy EQ-5D. Zgromadzone dane do kwestionariusza EQ-5D zostały skategoryzowane względem stopnia ciężkości POChP według pomiaru FEV<sub>1</sub>, co pozwoliło na przypisanie stopniom ciężkości POChP odpowiednich wartości użyteczności stanów zdrowia. Poniższa tabela przedstawia użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie ekonomicznej; w związku ze względnie niewielkim zakresem zmienności w analizie wrażliwości uwzględniono użyteczności skorygowane o  $\pm 10\%$  w stosunku do wartości wyjściowych.

Tabela 8.  
Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia dla populacja chorych na POChP

Stopień ciężkości POChP	Klasyfikacja GOLD	Użyteczność (zakres zmienności)	Źródło
POChP łagodna	GOLD 1	0,82 (0,8-0,84)	<i>Price 2010</i> [36], <i>Price 2013</i> [37]
POChP umiarkowana	GOLD 2	0,80 (0,79-0,81)	
POChP ciężka	GOLD 3	0,77 (0,77-0,78)	
POChP bardzo ciężka	GOLD 4	0,74 (0,73-0,76)	

### **5.2.13. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu: chorzy na POChP**

Tabela 9 przedstawia zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, w modelu dla populacji chorych na POChP.

**Tabela 9.**  
Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, w populacji chorych na POChP

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz
Liczba mikrosymulacji	1 000	nie dotyczy	nie dotyczy	-
Długość cyklu modelu	3 miesiące	nie dotyczy	nie dotyczy	Odcinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie.
Odsetek kobiet	14,8%	Rozkład jednostajny 0-1: losowane są wartości z przedziału 0-1; jeśli wartość wylosowana nie jest większa od 0,148, modelowany jest przebieg życia kobiety; jeśli wartość wylosowana jest większa od 0,148, modelowany jest przebieg życia mężczyzny	minimum: 0% maksimum: 100%	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania była wyraźnie niższa w badaniu <i>Charoenpan 1990</i> , co może prowadzić do wniosku, że zdecydowaną większość stanowili pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP, podczas gdy połączenie fenoterol + ipratropium można stosować również u pacjentów z mniej zaawansowanym stanem POChP. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji z badania <i>Solari 1981</i> [28]. W analizie wrażliwości rozważano wyniki z badania <i>Charoenpan 1990</i> [27]. 4 kobiety / 27 pacjentów w badaniu <i>Solari 1981</i> [28] W analizie wrażliwości przyjęto skrajne wartości.
Wiek	59 lat	Rozkład Normalny średnia: 59 lat SD: 7,48 lat	minimum: 6 maksimum: 75	Średnia wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania była wyraźnie niższa w badaniu <i>Charoenpan 1990</i> , co może prowadzić do wniosku, że zdecydowaną większość stanowili pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP, podczas gdy połączenie fenoterol + ipratropium można stosować również u pacjentów z mniej zaawansowanym stanem POChP. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji z badania <i>Solari 1981</i> [28]. Średnia w badaniu <i>Solari 1981</i> [28].

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz
				W analizie wrażliwości: minimum: minimalny wiek podany w charakterystyce produktu leczniczego Berodual® N [5]; maksimum: górna granica zakresu wieku z badania <i>Charoenpan 1990</i> [27]
Wzrost	168 cm	Rozkład Normalny średnia: 168 cm SD: 7,48 cm	minimum: 161 cm (średnia minus SD) maksimum: 175 cm (średnia plus SD)	Średnia z badania <i>Solari 1981</i> [28]. W analizie wrażliwości: średnia powiększona/pomniejszona o odchylenie standardowe (SD)
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania	1,35	Rozkład Gamma średnia: 1,35 SD: 0,52	minimum: 0,73 maksimum 1,39	Średnia z badania <i>Solari 1981</i> [28]. W analizie wrażliwości: minimum: średnia z badania <i>Charoenpan 1990</i> [27]; maksimum: średnia w grupie „non-responders” w badaniu <i>Solari 1981</i> [28].
Zmiana procentowa FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPR <sub>zard</sub> vs IPR	41,9% vs 28,9%	Rozkład beta: średnia: 41,9%; SD: 31% vs średnia 28,9%; SD 15,15%	Wyniki alternatywne: 25,3% vs 16,4%	Średnia z badania <i>Solari 1981</i> [28]. W analizie wrażliwości: średnia z badania <i>Charoenpan 1990</i> [27]
Prawdopodobieństwo zgonu	Dane GUS (Tabela 45, str. 87) oraz dane z analizy ekonomicznej <i>Rutten-van Mólken 2007</i> [33] (Tabela 5, str. 21)	Rozkład jednostajny 0-1: jeśli wartość wylosowana nie jest większa od prawdopodobieństwa zgonu w danym cyklu modelu, następuje zgon w tym cyklu; w przeciwnym razie pacjent przeżywa ten cykl modelu	nie dotyczy	Na podstawie danych statystycznych, w związku z czym w analizie wrażliwości nie modyfikowano tych wartości.
Horyzont czasowy	dożywni (maksymalnie 100 lat)	nie dotyczy	5 lat	W analizie wrażliwości rozważano krótki horyzont nie uwzględniający wszystkich możliwych różnic wynikających z zastosowania porównywanych technologii medycznych.
Perspektywa	NFZ, NFZ+pacjent	nie dotyczy	nie dotyczy	Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycz-

Produkt leczniczy Berodual® N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) – analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz
				nymi AOTM [4].
Koszty produktu leczniczego Berodual N	zobacz rozdział 5.2.9.2, str. 25	nie dotyczy	nie dotyczy	Koszty ustalone zgodnie z Ustawą o refundacji
	zobacz rozdział 5.2.9.1, str. 23	nie dotyczy	nie dotyczy	Koszty ustalone zgodnie z Ustawą o refundacji
Dyskontowanie	koszty 5%, QALY: 3,5%	nie dotyczy	koszty 0%, QALY: 0%	Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi AOTM [4].
Compliance	100%	nie dotyczy	90%	W analizie podstawowej: założenie arbitralne w związku z brakiem danych. W analizie wrażliwości: założenie arbitralne w związku z brakiem danych.
Użyteczności	zobacz Tabela 8, str. 28	nie dotyczy	±10% w stosunku do wartości wyjściowych	Na podstawie analiz ekonomicznych <i>Price 2010</i> [36], <i>Price 2013</i> [37]. W związku ze względnie niewielkim zakresem zmienności, w analizie wrażliwości uwzględniono użyteczności skorygowane o ±10% w stosunku do wartości wyjściowych.

Skróty: AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*); SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*)



### 5.3. Wyniki analizy ekonomicznej – populacja chorych na POChP

#### 5.3.1. Wyniki analizy podstawowej: analiza koszty-użyteczność dla populacji chorych na POChP

Tabela 10 przedstawia szczegółowe – w podziale na stany zdrowia ujęte w modelu – zestawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych.

**Tabela 10**  
Zestawienie szczegółowych wyników zdrowotnych w podziale na stany modelu dla populacji chorych na POChP w analizie podstawowej

Parametr wyniku modelowania	Stan modelu	Technologia medyczna		Różnica (FEN/IPRaero - IPRaero)
		FEN/IPRaero	IPRaero	
bez dyskontowania				
lata życia [LY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywnym	GOLD 1	■	■	■
	GOLD 2	■	■	■
	GOLD 3	■	■	■
	GOLD 4	■	■	■
	łącznie	■	■	■
lata życia skorygowane o jakość [QALY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywnym	GOLD 1	■	■	■
	GOLD 2	■	■	■
	GOLD 3	■	■	■
	GOLD 4	■	■	■
	łącznie	■	■	■
z dyskontowaniem				
lata życia [LY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywnym	GOLD 1	■	■	■
	GOLD 2	■	■	■
	GOLD 3	■	■	■
	GOLD 4	■	■	■
	łącznie	■	■	■
lata życia skorygowane o jakość [QALY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywnym	GOLD 1	■	■	■
	GOLD 2	■	■	■
	GOLD 3	■	■	■
	GOLD 4	■	■	■
	łącznie	■	■	■

Przeprowadzone modelowanie przebiegu życia chorego na POChP wykazało, że zastosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium w miejsce stosowania ipratropium, pozwala na wydłużenie przeżycia:

- zwiększając liczbę lat życia; wydłużenie o [REDACTED] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim bez dyskontowania wyników zdrowotnych;
- skracając okres trwania bardzo ciężkiego stopnia zaawansowania POChP (GOLD 4); skrócenie o [REDACTED] życia w ciężkim stopniu zaawansowania w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim bez dyskontowania wyników zdrowotnych;
- zwiększając liczbę lat życia skorygowanych o jakość; wydłużenie o [REDACTED] życia skorygowanego o jakość w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim bez dyskontowania wyników zdrowotnych.

Tabela 11 przedstawia rezultaty analizy ekonomicznej dla fenoterolu podawanego łącznie z ipratropium w porównaniu z ipratropium. Rezultaty przedstawiają koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość) w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania.

**Tabela 11**  
**Wyniki analizy podstawowej dla populacji chorych na POChP**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	FEN/IPRaero	IPRaero	FEN/IPRaero	IPRaero
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Próg opłacalności [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) wiąże się z większą liczbą lat życia skorygowanych o [REDACTED] w porównaniu ze stosowaniem ipratropium [REDACTED]. Połączenie fenoterolu z ipratropium w większym stopniu zwiększa wartość parametru FEV<sub>1</sub>, co skutkuje większą [REDACTED] poprawą jakości życia.

Z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ) stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się z niższymi kosztami w porównaniu z ipratropium, [REDACTED]. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł [REDACTED], co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, gdyż generuje mniejsze koszty oraz większą liczbę lat życia skorygowanych o jakość. Stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) jest zatem terapią dominującą.

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent) stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się z [REDACTED]

Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł [REDACTED], co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności.

### **5.3.2. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: populacja chorych na POChP**

Tabela 26 przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla populacji chorych na POChP.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność modelu w ramach przyjętego zakresu zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu:

- z perspektywy NFZ stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne: generuje mniejsze koszty oraz większą liczbę lat życia skorygowanych o jakość; stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) jest zatem terapią dominującą;
- z perspektywy NFZ+pacjent stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności.

**Tabela 12**  
**Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla populacji chorych na POChP**

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ+pacjent					
			FEN/IPRaero		IPRaero		ICUR [PLN /QALY]	Progowa CZN [PLN]	FEN/IPRaero		IPRaero		ICUR [PLN /QALY]	Progowa CZN [PLN]
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY			Koszt [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa														
Odsetek kobiet														
Wiek														
Wzrost														
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania														
Zmiana procentowa FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPRaero vs IPR														
Horyzont czasowy														
Dyskontowanie														
Compliance														
Użyteczności														

Skróty: CZN – cena zbytu netto, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

## **6. ANALIZA EKONOMICZNA – POPULACJA CHORYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ**

### **6.1. Problem decyzyjny – populacja chorych na astmę**

#### **6.1.1. Populacja**

Populację docelową stanowili chorzy na astmę oskrzelową.

#### **6.1.2. Interwencja**

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Berodual® N; opakowanie jednostkowe zawierające: aerozol do inhalacji; dawka: 0,05 mg + 0,021 mg (fenoterol + ipratropium); opakowanie jednostkowe zawiera 200 dawek; kod EAN: 5909990917815.

#### **6.1.3. Technologia opcjonalna (komparator)**

Technologią opcjonalną był produkt leczniczy Atrovent®, zawierający ipratropium w dawce 20 µg. W badaniach klinicznych, włączonych do analizy klinicznej dla populacji chorych na astmę, z których wyniki wykorzystano w analizie ekonomicznej komparatorem był produkt leczniczy Atrovent® (*Salato* 1987 [40], *Salat* 1987 [39], *Rutkowski* 1994 [38], *Jędrys* 1994 [41]).

#### **6.1.4. Wyniki końcowe**

W związku z przeprowadzeniem analizy koszty-użyteczność wynikami końcowymi analizy ekonomicznej dla populacji chorych na astmę, były:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora) u jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako lata życia skorygowane o jakość życia (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatora), u jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym.

### **6.2. Metodyka i założenia modelowania przebiegu życia chorych na astmę**

#### **6.2.1. Technika analityczna**

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego *Wiśniewska 2014* [6]. Z analizy *Wiśniewska 2014* za-

czepnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w ramach analizy koszty-użyteczność, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej (komparatora; produkt leczniczy Atrovent®) przez interwencję (produkt leczniczy Berodual® N) u jednego „uśrednionego” chorego na astmę, w horyzoncie czasowym.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której uzyskano wyniki przy alternatywnych wartościach danych wejściowych do analizy (parametry kosztowe oraz parametry dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa).

Przeprowadzono analizę progową, w ramach której wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Berodual N, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekraczał ustawowej wysokości progu opłacalności w warunkach polskich (111 381 PLN/QALY; szczegóły wyznaczenia wysokości progu opłacalności przedstawiono w rozdziale 8.15, str. 89).

### **6.2.2. Modelowanie przebiegu życia chorego na astmę**

Koszty oraz wyniki zdrowotne zastosowania porównywanych technologii medycznych wyznaczono poprzez modelowanie przebiegu życia chorego na astmę oskrzelową.

W związku z krótkim okresem obserwacji w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej (w zależności od badania klinicznego: od 1 dnia w badaniu *Jędryś 1994* [38] do 14 dni w badaniu *Rutkowski 1994* [38]), w ramach modelowania przeprowadzono prognozę przebiegu choroby w oparciu o wyniki uzyskane w krótkim okresie obserwacji.

Strukturę modelu stworzono na podstawie klasyfikacji astmy ze względu na stopień kontroli oraz stopień ciężkości astmy. Tabela 13 przedstawia klasyfikację astmy ze względu na stopień kontroli choroby według *Global Initiative for Asthma (GINA)* [42, 43], natomiast Tabela 14 przedstawia klasyfikację kliniczną astmy ze względu na stopień ciężkości [45]. Zarówno klasyfikacja kontroli astmy jak i klasyfikacja kliniczna astmy ze względu na stopień ciężkości uwzględniają parametry dotyczące czynności płuc (PEF lub FEV<sub>1</sub>) oraz częstotliwość i nasilenie objawów (objawy dzienne i nocne, zaostrzenia). W zależności od klasyfikacji wdrożony może zostać inny schemat leczenia [42, 43, 44]. Istnieje również związek pomiędzy klasyfikacją astmy a jakością życia [46, 47, 48, 49], co pozwala modelować przebieg życia pacjenta w zakresie lat życia skorygowanych o jakość. W procesie konstruowania modelu konieczne było uwzględnienie również danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii medycznych u chorych na astmę, co pozwoliło na stworzenie przebiegu życia chorego na astmę w oparciu o wyniki analizy klinicznej [6]. W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej oceniono punkty końcowe, które wymienia Tabela 15. W związku z powyższym zasadne było skonstruowanie modelu w oparciu o klasyfikację astmy, pozwalającą modelować koszty oraz wyniki zdrowotne w horyzoncie czasowym.

**Tabela 13.**  
**Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby według Global Initiative for Asthma (GINA)**

Kryterium	Astma kontrolowana (muszą być spełnione wszystkie kryteria)	Astma częściowo kontrolowana (musi być spełnione $\geq 1$ kryterium w $\geq 1$ tygodniu)	Astma niekontrolowana
Ocena aktualnej kontroli astmy (najlepiej przez 4 tygodnie)			
Objawy dzienne	Nie częściej niż 2 razy w tygodniu	Częściej niż 2 razy w tygodniu	$\geq 3$ kryteria astmy częściowo kontrolowanej (każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną)
Ograniczenie aktywności życiowej	Nie ma	Jakiegokolwiek	
Objawy nocne, przebudzenia	Nie występują	Jakiegokolwiek	
Potrzeba leczenia doraźnego	Nie częściej niż 2 razy w tygodniu	Częściej niż 2 razy w tygodniu	
Czynność płuc (PEF lub FEV <sub>1</sub> )*	Prawidłowa	<80% wartości należnej lub wartości maksymalnej u chorego	
Ocena przyszłego ryzyka (zaostrzeń choroby, niestabilności, szybkiej utraty czynności płuc i skutków ubocznych)			
Czynniki zwiększające ryzyko	Słaba kontrola astmy, częste zaostrzenia w ostatnim roku (każde zaostrzenie wymaga zweryfikowania stosowanego leczenia podtrzymującego), hospitalizacja z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy, mała FEV <sub>1</sub> , narażenie na dym tytoniowy, konieczność stosowania leków w dużych dawkach		

Tabela sporządzona na podstawie Wytycznych GINA [42, 43].

Skróty: PEF – szczytowy przepływ wydechowy.

\* pomiar przed przyjęciem leku rozkurczającego oskrzela.

**Tabela 14.**  
**Klasyfikacja kliniczna astmy ze względu na stopień ciężkości**

Kryterium	Astma sporadyczna	Astma przewlekła lekka	Astma przewlekła umiarkowana	Astma przewlekła ciężka
Objawy	Objawy < 1/tydzień. Krótkie zaostrzenia. Objawy nocne $\leq 2$ /miesiąc.	Objawy > 1/tydzień i < raz/dzień. Zaostrzenia wpływają na aktywność oraz sen. Objawy nocne > 2/miesiąc.	Objawy: codziennie. Zaostrzenia wpływają na aktywność oraz sen. Objawy nocne > 1/tydzień. Stosowanie krótko działających beta <sub>2</sub> -mimetyków, w ciągu dnia.	Objawy: codziennie. Zaostrzenia: często. Objawy nocne: często. Choroba wpływa na ograniczenie aktywności fizycznej.
Czynność płuc	FEV <sub>1</sub> lub PEF $\geq 80\%$ wartości należnej. Zmienność FEV <sub>1</sub> lub PEF < 20%.	FEV <sub>1</sub> lub PEF $\geq 80\%$ wartości należnej. Zmienność FEV <sub>1</sub> lub PEF 20-30%.	FEV <sub>1</sub> lub PEF 60-80% wartości należnej. Zmienność FEV <sub>1</sub> lub PEF > 30%.	FEV <sub>1</sub> lub PEF < 60% wartości należnej. Zmienność FEV <sub>1</sub> lub PEF > 30%.

Tabela sporządzona na podstawie Yawn 2008 [45].

Tabela 15.  
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w analizie klinicznej

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Badanie
Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF) oznacza maksymalny przepływ powietrza przez drogi oddechowe podczas maksymalnie natężonego wydechu (wyrażany w l/min). PEF został wyrażony w badaniu jako średnia wartość końcowa po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. Po zainhalowaniu leków (średnia oraz SD).	Jędrzyś 1994
Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF <sub>25, 50, 75</sub> )	Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach natężonego wydechu (MEF <sub>25, 50, 75</sub> ) to przepływy wydechowe, w momencie, gdy ilość powietrza pozostającego w płucach wynosi 25, 50 75% FVC, np. MEF <sub>75</sub> oznacza szybkość przepływu powietrza podczas natężonego wydechu po wydechu 25% FVC, a liczba 75 oznacza, że pozostało jeszcze do wydechu 75% FVC. MEF <sub>25, 50, 75</sub> został wyrażony w badaniu jako średnia wartość końcowa po 15 min. oraz po 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 i 11 godz. Po zainhalowaniu leków (średnia oraz SD).	Jędrzyś 1994
Natężona objętość wydechowa pierwszo –sekundowa (FEV <sub>1</sub> )	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV <sub>1</sub> ) to objętość powietrza wydychanego w pierwszej sekundzie natężonego wydechu, mierzona za pomocą spirometru. W badaniu <i>Salatova 1987</i> – nie podano informacji po jakim czasie nastąpiła ocena punktu końcowego (średnia zmiana oraz SD odczytane z wykresu). W badaniu <i>Salat 1987</i> wskaźnik FEV <sub>1</sub> analizowano po 15, 30, 60, 120, 180, 240 oraz 300 min. po zastosowaniu leków (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD). W badaniu <i>Rutkowski 1994</i> oceny dokonano po 2 tygodniach leczenia (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD).	<i>Salatova 1987</i> <i>Salat 1987</i> <i>Rutkowski 1984</i>
FEV <sub>1</sub> po podaniu acetylocholin	Analiza wskaźnika FEV <sub>1</sub> po podaniu acetylocholin. Nie podano informacji po jakim czasie nastąpiła ocena punktu końcowego (średnia zmiana oraz SD odczytane z wykresu).	<i>Salatova 1987</i>
Natężona pojemność życiowa (FVC)	Natężona pojemność życiowa (FVC) oznacza największą objętość powietrza wydmuchniętą przy maksymalnym wysiłku wydechowym, po możliwie najgłębszym wdechu. Parametr FVC został wyrażony w badaniu jako procentowa zmiana po 2 tygodniach leczenia (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD).	<i>Rutkowski 1984</i>
Natężony przepływ środkowowydechowy (FEF <sub>25-75%</sub> )	Natężony przepływ środkowowydechowy (FEF <sub>25-75%</sub> ) oznacza przepływy wydechowe, w momencie, gdy ilość powietrza usunięta z płuc wynosi 25, 50, 75% FVC. Parametr FEF <sub>25-75%</sub> został wyrażony w badaniu jako procentowa zmiana po 2 tygodniach leczenia (średnia zmiana odczytana z wykresu, brak SD).	<i>Rutkowski 1994</i>
Ocena nasilenia duszności	Oceny natężenia duszności dokonywano za pomocą 4-stopniowej punktacji, w której: 1 – oznacza brak duszności, 2 – niewielka duszność, wymagająca włączenia aminofiliny retard w dawce 1 tabletki 350 mg/24h, 3 – duszność umiarkowanie nasiloną, ustępującą po 2 tabletkach na dobę aminofiliny retard, 4 – silna duszność wymagająca dożyłnej eufiliny i (lub) hydrokortyzonu. Ocena dokonywana była przez pacjenta, za pomocą kart samoobserwacji. Oceny dokonywano w ciągu dnia oraz nocą w 1., 7. i 14. dniu przyjmowania jednego z leków. W badaniu przedstawiono wartość średnią z obserwacji tygodniowej.	<i>Rutkowski 1994</i>



Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny	Badanie
Ocenia nasilenia kaszlu	Oceny nasilenia kaszlu dokonywano za pomocą 4-stopniowej skali. Oceny dokonywano w ciągu dnia oraz nocą w 1., 7. i 14. dniu przyjmowania jednego z leków. W badaniu przedstawiono wartość średnią z obserwacji tygodniowej.	Rutkowski 1994
Ocena odkrztuszania płwociny	Oceny odkrztuszania płwociny dokonywano za pomocą 4-stopniowej skali. Oceny dokonywano w ciągu dnia oraz nocą w 1., 7. i 14. dniu przyjmowania jednego z leków. W badaniu przedstawiono wartość średnią z obserwacji tygodniowej.	Rutkowski 1994

Tabela została sporządzona na podstawie analizy klinicznej [6].

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej oceniano punkty końcowe dotyczące objawów astmy oraz wartości parametrów w zakresie czynności płuc. Wyniki w zakresie czynności płuc zostały wyrażone w parametrach ( $FEV_1$  lub PEF) korespondujących z kryteriami kwalifikacji astmy zarówno ze względu na stopień kontroli jak i stopień ciężkości. Natomiast w badaniach klinicznych ocena objawów (nasilenie duszności, nasilenie kaszlu, odkrztuszanie płwociny) została przeprowadzona w skalach, które trudno jednoznacznie przypisać kategoryzacji objawów zapisanych w kryteriach kwalifikacji astmy. W związku z powyższym w ramach modelowania wykorzystano punkty końcowe w zakresie czynności płuc. Model oparto na klasyfikacji klinicznej astmy ze względu na stopień ciężkości, co pozwoliło na stworzenie stanów zdrowia w zależności od kryteriów czynności płuc w podziale na większą liczbę przedziałów (Tabela 14, str. 39; przedziały:  $FEV_1$  lub PEF  $\geq 80\%$  wartości należytnej,  $FEV_1$  lub PEF 60-80% wartości należytnej,  $FEV_1$  lub PEF  $< 60\%$  wartości należytnej) niż miałyby to miejsce w ramach klasyfikacji astmy ze względu na stopień kontroli choroby (Tabela 13, str. 39; przedziały:  $FEV_1$  lub PEF  $\geq 80\%$  wartości należytnej,  $FEV_1$  lub PEF  $< 80\%$  wartości należytnej). Uwzględnienie większej liczby przedziałów pozwoliło w większym stopniu odwzorować wpływ leczenia na wyniki zdrowotne w ramach analizy ekonomicznej. W związku z powyższym model, odwzorowujący przebieg życia chorego na astmę podzielono na cztery rozłączne stany, w których chory może przebywać w danym cyklu modelu. Cykl modelu jest okresem czasu, po którym pacjent może przejść do innego stanu modelu (lub pozostać w tym samym stanie modelu): w niniejszej analizie przyjęto długość cyklu na poziomie 3 miesiące (w związku z przewlekłym charakterem astmy oraz względnie powolnymi zmianami stanu choroby okres trzymiesięczny jest okresem pozwalającym uwzględnić realne zmiany w przebiegu astmy [43, 44]). Stany modelu przyjęto w oparciu o klasyfikację kliniczną astmy ze względu na stopień ciężkości:

- astma sporadyczna albo przewlekła lekka: pacjent przebywa w tym stanie, gdy  $FEV_1$  lub PEF  $\geq 80\%$  wartości należytnej;
- astma przewlekła umiarkowana: pacjent przebywa w tym stanie, gdy  $FEV_1$  lub PEF 60 - 80% wartości należytnej;
- astma przewlekła ciężka: pacjent przebywa w tym stanie, gdy  $FEV_1$  lub PEF  $< 60\%$  wartości należytnej;
- zgon; pacjent przechodzi do tego stanu, gdy nastąpi zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi została przypisana początkowa wartość  $FEV_1$ . Z wykorzystaniem odpowiednich formuł matematycznych pozwalających obliczyć wartość  $FEV_1$  należytnej w zależności od płci, wieku oraz wzrostu, obliczony został iloraz początkowej wartości  $FEV_1$  oraz wartości  $FEV_1$  należytnej; obliczona w ten sposób część procentowa wartości należytnej,

pozwoliła zakwalifikować pacjenta do jednego ze stanów modelu (astma sporadyczna albo przewlekła lekka, astma przewlekła umiarkowana, astma przewlekła ciężka).

W cyklu drugim modelu (tj. po trzech miesiącach) początkowa wartość FEV<sub>1</sub> została skorygowana o efekt leczenia (przyjęty na podstawie wyników analizy klinicznej [6]). Jeśli w drugim cyklu iloraz skorygowanej wartości FEV<sub>1</sub> oraz wartości FEV<sub>1</sub> należnej (obliczonej dla wieku pacjenta w drugim cyklu) pozostał w tym samym przedziale według stopni zaawansowania (zobacz Tabela 14, str. 39), który przyporządkowany został w pierwszym cyklu modelu, chory pozostał w tym samym stanie modelu, natomiast jeśli część procentowa wartości należnej pozwoliła na zmianę zakwalifikowania do innego stopnia obturacji, pacjent zmienił stan modelu. Na przykład: w pierwszym cyklu u chorego stwierdzono 50% wartości należnej, zatem na początku symulacji pacjent znalazł się w stanie modelu „astma przewlekła ciężka”, po trzech miesiącach w trakcie leczenia stwierdzono zmianę części procentowej wartości należnej do poziomu 65%, zatem w drugim cyklu pacjent przebywał w stanie „astma przewlekła umiarkowana”.

W związku z krótkim okresem obserwacji, badania kliniczne nie dostarczyły danych na temat wyników w długim okresie obserwacji, w związku z czym przyjęto, że efekt przyjęty w trzecim miesiącu modelu utrzyma się. W modelu uwzględniono naturalną progresję astmy. Dla każdego cyklu modelu obliczono wartość FEV<sub>1</sub> należnej, wyznaczając w ten sposób naturalną zmianę wartości FEV<sub>1</sub> należnej (wraz z wiekiem wartość FEV<sub>1</sub> należnej maleje). Wartość FEV<sub>1</sub> u chorego w trzecim cyklu obliczono jako wartość FEV<sub>1</sub> w drugim cyklu pomniejszoną o wartość odpowiadającą naturalnej zmianie wartości FEV<sub>1</sub> należnej (obliczonej jako różnica pomiędzy wartością FEV<sub>1</sub> należną w drugim cyklu i wartością FEV<sub>1</sub> należną w trzecim drugim cyklu). W kolejnych cyklach wartość FEV<sub>1</sub> u chorego na astmę obliczono analogicznie, według następującej reguły:

$$\begin{aligned} & \text{wartość FEV}_1 \text{ u chorego w cyklu „N”} = \\ & \text{wartość FEV}_1 \text{ u chorego w cyklu „N-1”} \\ & \text{minus} \\ & (\text{wartość FEV}_1 \text{ należnej w cyklu „N-1” minus wartość FEV}_1 \text{ należnej w cyklu „N”}) \end{aligned}$$

Chory na astmę przebywając w danym stanie modelu generuje koszty oraz efekty zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość) przypisane do tego stanu. W trakcie symulacji przebiegu życia chorego sumowane są koszty oraz efekty, co pozwala wyznaczyć koszty oraz wyniki zdrowotne w horyzoncie czasowym. Modelowanie przeprowadzono w ramach mikrosymulacji, tj. przeprowadzono symulację przebiegu życia 1 000 chorych na astmę, po czym uzyskane wyniki (koszty oraz wyniki zdrowotne) uśredniono (średnia arytmetyczna) uzyskując w ten sposób wynik średni (w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym). W ramach mikrosymulacji losowaniu podlegały wartości dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjenta oraz wartości dotyczące skuteczności klinicznej (rozkłady prawdopodobieństwa, według których przebiegało losowanie przedstawiono w zestawieniu zbiorczym: Tabela 22, str. 55). Końcowym wynikiem obliczeń jest inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu stosowania technologii opcjonalnej (komparatora; produkt leczniczy Atrovent®) przez interwencją (produkt leczniczy Berodual® N) u jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym. Koszt

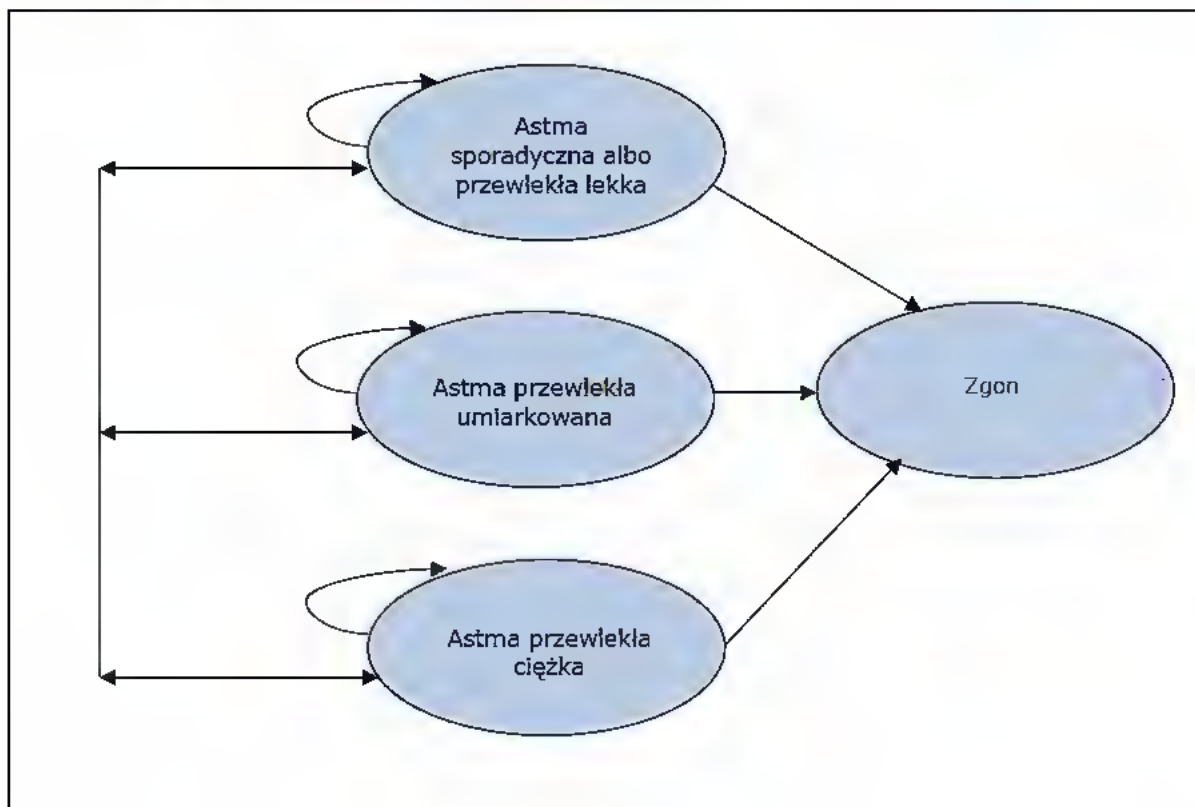
uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wyznaczono z wykorzystaniem następującej formuły matematycznej:

$$\text{ICUR} = \frac{(\text{Koszt stosowania interwencji minus koszt stosowania komparatora})}{(\text{Lata życia skorygowane o jakość przy stosowaniu interwencji} - \text{minus} - (\text{lata życia skorygowane o jakość przy stosowaniu komparatora}))}$$

W modelowaniu wykorzystano generator liczb losowych: z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Application*) dostępnego w ramach oprogramowania Microsoft® Office Excel® generowano ciąg liczb losowych dla parametrów modelu, którym przypisano rozkłady prawdopodobieństwa (rozkłady prawdopodobieństwa przedstawia Tabela 9, str. 30). W modelu istnieje możliwość generowania różnych ciągów liczb losowych przy każdym uruchomieniu symulacji (każda symulacja, tj. symulacja przebiegu życia 1 000 chorych, prowadzi do innych wyników) oraz możliwość generowania ciągów liczb losowych powtarzanych przy każdym uruchomieniu symulacji (użytkownik może wybrać spośród 10 powtarzalnych ciągów losowych; przy identycznym zestawie danych wejściowych, każde uruchomienie symulacji przy danym wyborze ciągu liczb losowych, skutkuje takim samym wynikiem). Metoda powtarzanych ciągów liczb losowych zapewnia przeprowadzenie spójnych obliczeń w ramach analizy podstawowej i analizy minimalizacji kosztów: w przypadku nie wykorzystania powtarzanych ciągów losowych, w ramach symulacji przy zmienionym jednym parametrze kosztowym zmianie uległyby również wyniki zdrowotne, co nie pozwoliłoby odnieść wyników poszczególnych symulacji względem siebie, czyli – w rozpatrywanym przypadku – nie pozwoliłoby ocenić w jakim stopniu na wyniki analizy wpływa zmiana jedynie danego parametru kosztowego. Opcje wyboru dotyczące metody generowania ciągów liczb losowych są dostępne w modelu, w arkuszu „generator\_losowy”.

Rysunek 2 przedstawia schemat modelu, służącego przeprowadzeniu modelowania przebiegu życia chorego na astmę.

**Rysunek 2.**  
**Schemat modelu – przebieg życia chorego na astmę oskrzelową**



### 6.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W badaniach klinicznych, włączonych do analizy klinicznej [6] dla populacji chorych na astmę włączono cztery badania kliniczne (*Salatova 1987* [40], *Salat 1987* [39], *Rutkowski 1994* [38], *Jędrys 1994* [41]), oceniające skuteczność stosowania połączenia fenoterol/ipratropium w dawce 50 µg/20 µg. Tabela 16 przedstawia charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do tych badań klinicznych.

**Tabela 16.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań w populacji chorych na astmę (*Salatova 1987*, *Salat 1987*, *Rutkowski 1994*, *Jędrys 1994*)

Parametr	<i>Salatova 1987</i>	<i>Salat 1987</i>	<i>Rutkowski 1994</i>	<i>Jędrys 1994</i>
	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR/	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z astmą oskrzelową</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ze stabilną astmą oskrzelową</li> <li>Pacjenci mieli wziewny lub mieszany rodzaj alergii, z niewielkimi lub umiarkowanymi obstrukcyjnymi zaburzeniami oddychania z większą opornością dróg oddechowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ze średnio nasiloną astmą oskrzelową o ustabilizowanym przebiegu klinicznym</li> </ul>	Kwalifikacja do badania przebiegała dwuetapowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród dzieci leczonych w I i II Klinice Astmy Oskrzelowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Zespołu Pediatrycznego w Rabce wybrano grupę pacjentów bez objawów choroby nie wymagającą leczenia (kryterium uznania stanu chorego za bezobjawowy był okres co najmniej 3 tygodni poprzedzający badanie, w którym nie stwierdzono subiektywnych ani fizykalnych objawów obturacji oskrzeli)</li> <li>U dzieci wybranych wg powyższych kryteriów wykonywano pomiary krzywej przepływ-objętość podczas forsownego wydechu o godz. 8:00 za pomocą spirometru elektronicznego. Do dalszego badania zakwalifikowano pacjentów, u których wartości MEF<sub>50</sub> były w zakresie 60-80% średniej wartości należnej, co w przybliżeniu odpowiada zakresowi -2 do -1 wartości uzyskanych w liczbie odchyleni standardowych od średniej wartości należnej.</li> </ul>
Kryteria wyłączenia	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano
Liczba pacjentów	24	28	14	59
Mężczyźni n (%)	7 (29,2)	6 (21,4)	5 (35,7)	nie podano
Kobiet n	17	22	9	nie podano
Wiek, średnia w latach (zakres)	34,7	32,1	42,6 (24-59)	nie podano średniej (8-15)

Parametr	<i>Salatova 1987</i>	<i>Salat 1987</i>	<i>Rutkowski 1994</i>	<i>Jędrys 1994</i>
	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR/	FEN/IPR <sub>aero</sub> /IPR
Czas trwania astmy, średnia w latach	nie podano	5,6	nie podano	nie podano
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania (zakres zmienności)	FEN/IPR <sub>aero</sub> : 2,51 (0,08) IPR: 2,63 (0,11)	FEN/IPR <sub>aero</sub> : 1,47 IPR: 1,42	nie podano	nie podano

Tabela sporządzona na podstawie analizy klinicznej [6].

Dla parametrów określających charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu uwzględniono średnią ważoną z wagami w postaci liczby pacjentów włączonych do badań *Salatova 1987*, *Salat 1987* (Tabela 17). Zdecydowano o wyborze tych badań przez wzgląd na podanie w tych badaniach wszystkich – wymaganych w modelu – danych wejściowych (odsetek kobiet, średni wiek oraz wartość FEV<sub>1</sub> na początku badania). W badaniach *Salatova 1987*, *Salat 1987* w kryteriach włączenia i wyłączenia nie podano informacji na temat zakresu wieku pacjentów kwalifikujących się do badania. W badaniu *Rutkowski 1994*, gdzie podano zakres wiekowy pacjentów włączonych do badania (24-59 lat) średnia wieku wyniosła 42,6 lat. W badaniach *Salatova 1987* i *Salat 1987* średnia wieku była o około 10 lat niższa (34,7 lat w badaniu *Salatova 1987* oraz 32,1 lat w badaniu *Salat 1987*) w związku z czym możliwe, że do badań *Salatova 1987* i *Salat 1987* włączani byli również pacjenci poniżej 18 roku życia. W związku z powyższym w modelu przyjęto, że charakterystyka wyjściowa przyjęta w oparciu o badania *Salatova 1987* i *Salat 1987* odpowiada wnioskowanej populacji (dorośli oraz dzieci i młodzież powyżej 6 r.ż.; zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Berodual® N [5]).

**Tabela 17.**  
**Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań w populacji chorych na astmę, przyjęta w modelu**

Parametr	Wartość średnia przyjęta w modelu
Odsetek kobiet (średnia z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> )	$\frac{(17 \text{ pacjentek}^1 + 22 \text{ pacjentki}^2)}{(24 \text{ pacjentów łącznie}^1 + 28 \text{ pacjentów łącznie}^2)} = 75\%$
Średni wiek [lata] (średnia ważona z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> )	$\frac{(34,7^1 \times 24 \text{ pacjentów}^1 + 32,1^2 \times 28 \text{ pacjentów}^2)}{(24 \text{ pacjentów łącznie}^1 + 28 \text{ pacjentów łącznie}^2)} = 33$
Wzrost [cm]	nie podano w badaniach klinicznych (w modelu wykorzystano dane <b>Głównego Urzędu Statystycznego</b> ; zobacz rozdział 8.14, str. 88)
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania (średnia ważona ze średnich arytmetycznych z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> )	$\frac{((2,51^1 + 2,63^1) / 2) \times 24 \text{ pacjentów}^1 + ((1,47^2 + 1,42^2) / 2) \times 28 \text{ pacjentów}^2}{(24 \text{ pacjentów łącznie}^1 + 28 \text{ pacjentów łącznie}^2)} = \frac{(2,57 \times 24 \text{ pacjentów}^1 + 1,445 \times 28 \text{ pacjentów}^2)}{(24 \text{ pacjentów łącznie}^1 + 28 \text{ pacjentów łącznie}^2)} = 1,96423$ (w związku z brakiem odpowiednich danych z podziałem według płci, dla kobiet i mężczyzn przyjęto tą samą średnią)
Początkowa wartość FEV <sub>1</sub> należnej (średnia ważona z badań <i>Salatova 1987</i> i <i>Salat 1987</i> )	$\% \text{ wartości należnej w grupie badanych kobiet} \times \text{odsetek kobiet} + \% \text{ wartości należnej w grupie badanych mężczyzn} \times \text{odsetek mężczyzn} = 0,596^3 \times 75\% \text{ pacjentów} + 0,4328^4 \times 25\% \text{ pacjentów} = 0,5552$

<sup>1</sup> dane z badania *Salatova 1987*;

<sup>2</sup> dane z badania *Salat 1987*;

<sup>3</sup> iloraz wartości FEV<sub>1</sub> na początku badania (1,96) oraz wartości FEV<sub>1</sub> należnej dla kobiety w średnim wieku (33 lata) o wzroście zgodnym z danymi Głównego Urzędu Statystycznego; wartość należna została obliczona zgodnie z formułą przedstawioną w rozdziale 6.2.5, str. 49:

$$\exp(b_0 + b_1 \times \text{wiek} + b_2 \times \text{wiek}^2 + b_3 \times \ln(\text{wzrost})) = \exp(-8,49717 + 0,00422 \times 33 - 0,00015 \times 33^2 + 1,90019 \times \ln(166)) = 3,29527;$$

<sup>4</sup> iloraz wartości FEV<sub>1</sub> na początku badania (1,96) oraz wartości FEV<sub>1</sub> należnej dla mężczyzny w średnim wieku (33 lata) o wzroście zgodnym z danymi Głównego Urzędu Statystycznego; wartość należna została obliczona zgodnie z formułą przedstawioną w rozdziale 6.2.5, str. 49:

$$\exp(b_0 + b_1 \times \text{wiek} + b_2 \times \text{wiek}^2 + b_3 \times \ln(\text{wzrost})) = \exp(-9,37674 + 0,00183 \times 33 - 0,00011 \times 33^2 + 2,10839 \times \ln(180)) = 4,53869.$$

#### 6.2.4. Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa

Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące skuteczności interwencji oraz technologii opcjonalnej, zaprezentowane w analizie klinicznej [6].

**Tabela 18.**  
Zaprezentowane w analizie klinicznej wyniki dotyczące skuteczności w zakresie FEV<sub>1</sub> w populacji chorych na astmę (Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994)

Badanie	Parametr	Interwencja	N	Wartość początkowa FEV <sub>1</sub> : średnia (SEM)	Srednia zmiana w FEV <sub>1</sub> względem wartości wyjściowych (SD)	MD (95% CI), p	p	
Salatova 1987	FEV <sub>1</sub>	FEN/IPR <sub>aero</sub>	8	2,51 (0,08)	<b>2,93 (0,14)</b>	0,01 (-0,11; 0,13), p>0,05	NS	
		IPR	8	2,63 (0,11)	<b>2,92 (0,11)</b>			
Salat 1987	FEV <sub>1</sub> -15 min	FEN/IPR <sub>aero</sub>	28	1,47	1,77	bd	bd	
		IPR	28	1,42	1,49	bd	bd	
	FEV <sub>1</sub> - 30 min	FEN/IPR <sub>aero</sub>	28	1,47	2,17	bd	bd	
		IPR	28	1,42	1,75	bd	bd	
	FEV <sub>1</sub> -60 min	FEN/IPR <sub>aero</sub>	28	1,47	2,73	bd	bd	
		IPR	28	1,42	2,02	bd	bd	
	FEV <sub>1</sub> -120 min	FEN/IPR <sub>aero</sub>	28	1,47	2,89	bd	bd	
		IPR	28	1,42	2,33	bd	bd	
	FEV <sub>1</sub> -180 min	FEN/IPR <sub>aero</sub>	28	1,47	2,68	bd	bd	
		IPR	28	1,42	2,41	bd	bd	
	FEV <sub>1</sub> -240 min	FEN/IPR <sub>aero</sub>	28	1,47	2,48	bd	bd	
		IPR	28	1,42	2,29	bd	bd	
	FEV <sub>1</sub> -300 min	FEN/IPR <sub>aero</sub>	28	1,47	<b>2,32</b>	bd	bd	
		IPR	28	1,42	<b>2,12</b>	bd	bd	
	Rutkowski 1994	FEV <sub>1</sub> po 2 tyg. leczenia	FEN/IPR <sub>aero</sub>	14	bd	14,5*	bd	p<0,01
			IPR	14	bd	4,89*	bd	p<0,05

Tabela sporządzona na podstawie analizy klinicznej [6].

\* procentowa zmiana.

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu przyjęto w oparciu o badania Salatova 1987 i Salat 1987, w związku z czym dane dotyczące skuteczności również przyjęto w oparciu o dane z rzeczonych badań klinicznych. W związku z różnicami pomiędzy wyjściowymi poziomami FEV<sub>1</sub> dla porównywanych technologii medycznych (Tabela 18) w modelu uwzględniono średnią różnicę pomiędzy wartością uzyskaną po zastosowaniu leczenia oraz wartością wyjściową (szczegóły obliczeń przedstawia Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Przyjęte w modelu wyniki dotyczące skuteczności w populacji chorych na astmę,

Parametr	Wartość średnia przyjęta w modelu*
Średnia zmiana FEV <sub>1</sub> dla FEN/IPR <sub>aero</sub>	<b>0,754</b> = ((2,93-2,51)×8 + (2,32-1,47)×28) / (8+28)*
Średnia zmiana FEV <sub>1</sub> dla IPR <sub>aero</sub>	<b>0,609</b> = ((2,92-2,63)×8 + (2,12-1,42)×28) / (8+28)**

\* obliczone jako średnia ważona różnic pomiędzy średnią zmianą w FEV<sub>1</sub> względem wartości wyjściowych i wartością początkową FEV<sub>1</sub>; wartości uwzględnione w obliczeniach zawiera Tabela 18.



W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej nie podano informacji na temat występowania zaostrzeń; w badaniach tych nie odnotowano występowania poważnych działań niepożądanych.

### 6.2.5. Naturalne tempo pogarszania się czynności płuc (wartość należąca FEV<sub>1</sub>)

Naturalne tempo pogarszania się czynności płuc, w zakresie wartości FEV<sub>1</sub>, wyznaczono w oparciu o wyniki badania *Falshetti 2004* [35]. W badaniu *Falshetti 2004* [35] przedstawiono wyznaczone w tym badaniu równania regresji, będące matematycznymi wzorami pozwalającymi wyznaczyć wartość FEV<sub>1</sub> należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej w Anglii. Równanie regresji miało następującą postać:

$$\text{wartość FEV}_1 \text{ należąca} = \exp(b_0 + b_1 \times \text{wiek} + b_2 \times \text{wiek}^2 + b_3 \times \ln(\text{wzrost}))$$

gdzie  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$  są współczynnikami regresji (zobacz Tabela 4); wiek wyrażony jest w latach, wzrost wyrażony jest w centymetrach;  $\exp()$  oznacza funkcję eksponencjalną;  $\ln()$  oznacza logarytm naturalny.

Tabela 20

Współczynniki regresji pozwalającej wyznaczyć wartość FEV<sub>1</sub> należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej

Płeć	Wiek	Współczynniki regresji			
		$b_0$	$b_1$	$b_2$	$b_3$
kobiety	dowolny wiek	-8,49717	0,00422	-0,00015	1,90019
mężczyźni	> 25 rok życia	-9,37674	0,00183	-0,00011	2,10839
	≤ 25 rok życia	-10,41186	0,09569	-0,00221	2,10839

Tabela sporządzona na podstawie publikacji *Falshetti 2004* [35].

Na przykład wartość FEV<sub>1</sub> należąca u kobiety w wieku 50 lat o wzroście 170 cm wynosi (według następującego wzoru):

$$= \exp(-8,49717 + 0,00422 \times 50 + (-0,00015) \times 50^2 + 1,90019 \times \ln(170)) = 2,99763.$$

### 6.2.6. Prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność)

Według danych epidemiologicznych, w Polsce z powodu astmy umiera rocznie około 1 000 chorych [61,62]. W analizie wpływu na budżet liczbę chorych na astmę w Polsce oszacowano na 1 336 100 do 4 mln [25]. W związku z powyższym roczną śmiertelność w grupie chorych na astmę szacuje się na 0,025% (1 tys. zgonów / 4 mln chorych) do 0,075% (1 tys. zgonów / 1 336 100 chorych). W analizie ekonomicznej uwzględniono śmiertelność na poziomie 0,075%, jako wartość wyższą, co jest założeniem konserwatywnym (na niekorzyść produktu leczniczego Berodual® N): przy wyższym prawdopodobieństwie zgonu, wyższa poprawa jakości życia wynikająca z poprawy z czynności płuc przy stosowaniu połączenia fenoterolu z ipratropium będzie w mniej-

szym stopniu wpływała na wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnim niż miałyby to miejsce przy mniejszej śmiertelności, tj. pacjenci żyjąc krócej generować będą mniejszą różnicę w wynikach zdrowotnych na korzyść połączenia fenoterolu z ipratropium.

W modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu zależne od wieku i płci z populacji ogólnej według danych Głównego rzędu Statystycznego (Tablice trwania życia [28]).

Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej uwzględniają śmiertelność z powodu astmy. W związku z powyższym, aby nie zawyżać prawdopodobieństwa zgonu poprzez uwzględnienie śmiertelności zarówno w populacji chorych na astmę jak i w populacji ogólnej, w modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu modelu równe jest wartości maksymalnej spośród dwóch prawdopodobieństw: zgon w populacji chorych na astmę oraz zgon w populacji ogólnej.

### 6.2.7. Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, przy czym jako górą granicę wieku przyjęto 100 lat. Górną granicę przyjęto na poziomie 100 lat w związku dostępnością danych do 100 roku życia w Tablicach trwania życia (opracowanie Głównego Urzędu Statystycznego [29]).

W związku z faktem, że astma oskrzelowa jest chorobą przewlekłą [43, 44], horyzont dożywotni pozwolił uwzględnić wszystkie potencjalne różnice (w kosztach i wynikach zdrowotnych) pomiędzy zastosowaniem interwencji i komparatora.

W analizie wrażliwości rozważano skrócenie horyzontu do 5 lat.

Horyzont czasowy jest zgodny z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi AOTM [4].

### 6.2.8. Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw ekonomicznych:

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

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

### 6.2.9. Koszty

W modelu uwzględniono koszty porównywanych technologii medycznych:

- kwota refundacji oraz wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za produkt leczniczy Berodual® N;

[REDAKTOWANE]

Koszty zostały wyznaczone zgodnie z mechanizmami wyznaczania kosztów zapisanymi w Ustawie o refundacji [1]. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Astmy nie można wyleczyć, jednak właściwe leczenie zwykle pozwala kontrolować chorobę [42]. Leczenie astmy oskrzelowej polega przede wszystkim na zwalczaniu stanu zapalnego. Leki przeciwzapalne stosowane są głównie w profilaktyce napadów astmy [16].

Celami skutecznego leczenia astmy są:

- osiągnięcie oraz utrzymanie kontroli objawów;
- utrzymanie normalnej aktywności życiowej (m.in. zdolności podejmowania wysiłków fizycznych);
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego;
- zapobieganie zaostrzeniom astmy;
- unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych;
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy [42].

Leczenie astmy jest długotrwałe i zależy przede wszystkim od stopnia intensywności (ciężkości) choroby [16] oraz stopnia kontroli astmy i obejmuje:

- wypracowanie partnerskiej relacji pomiędzy pacjentem a lekarzem mającej na celu zapewnienie zaangażowania chorego oraz jego rodziny w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich;
- identyfikację czynników ryzyka oraz zmniejszenie narażenia na te czynniki;
- ocenę kontroli astmy, leczenie w celu jej osiągnięcia i monitorowanie;
- leczenie zaostrzeń astmy;
- postępowanie w sytuacjach szczególnych [42].

Leczenie napadów astmy polega na podawaniu leków rozkurczających oskrzela. Preparaty podawane są w postaci wziewnej, co minimalizuje pojawienie się ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jedynie w ciężkich przypadkach astmy wykorzystywane są leki w postaci tabletek, iniekcji lub wlewów dożylnych [16].

W leczeniu astmy stosuje się następujące metody:

- edukacja;
- leczenie przewlekłe:
  - leczenie farmakologiczne:
    - leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane stale (codziennie) wziewne GKS (beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutikazon), doustne GKS, długodziałające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne (LABA – formoterol, salmeterol), preparaty złożone (LABA+wziewny GKS – formoterol+budesonid, salmeterol+flutykazon, formoterol+beklometazon), długodziałające leki przeciwcholinergiczne (tiotropium), leki przeciwlukotrienowe (montelukat, zafirluskat), metyloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina), monoklonalne przeciwciała anti-IgE (omalizumab), kromony (kromoglikan disodowy, nedokromil sodu; stosowane rzadko), leki „oszczędzające steroidy” (metotreksat, cyklosporyna, sole złota; nie znalazły jednak szerokiego zastosowania ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych, które przewyższyły ich potencjalne korzyści);
    - leki przyjmowane doraźnie, objawowo; szybko działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne (salbutamol, fenoterol), krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne (bromek ipratropiowy), doustne GKS oraz inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy;
    - immunoterapia swoista (w przypadku dorosłych chorych na astmę atopową);
    - niekonwencjonalne metody leczenia;
  - leczenie zaostrzeń:
    - leczenie farmakologiczne (szybko- i krótko działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne, tlen, GKS podawane ogólnoustrojowo, bromek ipratropiowy+ $\beta_2$ -mimetyk, siarczan magnezu, metyloksantyny w postaci krótko działającej, antybiotyki, inne leki);
    - monitorowanie leczenia zaostrzenia;
    - leczenie niewydolności oddechowej [42].

Leczenie powinno być dostosowane do stopnia intensywności (ciężkości) choroby [16] oraz stopnia kontroli astmy. W związku z faktem, że w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [6] nie analizowano liczby zaostrzeń, uwzględnienie leków innych niż Berodual N i Atrovent (porównywane technologie medyczne) wymagałoby wielu założeń (odnośnie występowania zaostrzeń), co uczyniłoby analizę kosztów mało wiarygodną. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej nie uwzględniono innych technologii medycznych. W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [6] wykazano, że połączenie fenoterolu i ipratropium w większym stopniu poprawia wyniki mierzone parametrem FEV<sub>1</sub>, natomiast w skalach oceny nasilenia kaszlu oraz oceny nasilenia duszności nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (badanie *Rutkowski 1994*). W związku z powyższym poprawa w ocenie parametru FEV<sub>1</sub> może skutkować redukcją dawek, co spowodowałoby redukcję kosztów; nieuwzględnienie zatem dodatkowych technologii medycznych, może być uznane za założenie konserwatywne, tj. zaniżające różnicę w kosztach pomiędzy ocenianą interwencją i technologią opcjonalną.

### 6.2.10. Dyskontowanie

W przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W przypadku horyzontu czasowego nie przekraczającego jednego roku, dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych).

Przyjęte stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] oraz Wytycznymi AOTM [4].

### 6.2.11. Współczynnik *compliance*

Współczynnik *compliance* jest wartością liczbową odpowiadającą stosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania, np. wartość współczynnika *compliance* na poziomie 1, odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta wszystkich zalecanych dawek, natomiast wartość 0,9 odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta 90% zalecanych dawek.

W analizie podstawowej przyjęto wartość współczynnika *compliance* na poziomie 100%, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość 90%.

### 6.2.12. Użyteczności

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności – opis strategii wyszukiwania przedstawiono w rozdziałach 8.6 (str. 73) oraz 8.7 (str. 77) – było odnalezienie użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu. Po przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zdecydowano o wyborze użyteczności przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Pickard 2008* oraz wykorzystanych w analizie ekonomicznej *Toshikata 2013* [51]. Użyteczności zostały przedstawione w podziale na stopień kontroli astmy: 0,93 dla astmy dobrze kontrolowanej, 0,76 dla astmy o nieznacznie obniżonym stopniu kontroli, 0,65 dla astmy o umiarkowanej kontroli, 0,52 dla astmy o słabej kontroli. Użyteczności zostały wyznaczone w ramach badania prospektywnego w oparciu o kwestionariusz EQ-5D w grupie 34 mężczyzn i 66 kobiet, przy średniej wieku w badanej populacji 49 lat [46]. Pozostałe odnalezione użyteczności nie mogły zostać wykorzystane ze względu na brak kategoryzacji względem stopnia intensywności astmy. W modelu przyjęto, że użyteczność dla astmy dobrze kontrolowanej odpowiadać będzie stanowi „Astma sporadyczna albo przewlekła lekka”, natomiast użyteczność astmy o słabej kontroli odpowiadać będzie stanowi „Astma przewlekła ciężka”. Dla stanu w modelu „Astma przewlekła umiarkowana” przyjęto średnią arytmetyczną użyteczności dla astmy o nieznacznie obniżonym stopniu kontroli oraz dla astmy o umiarkowanej kontroli.

Poniższa tabela przedstawia użyteczności przyjęte w modelu.

**Tabela 21.**  
**Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia populacja chorych na astmę**

Stopień ciężkości astmy	Użyteczność	Źródło
Astma sporadyczna albo przewlekła lekka	■	<i>Pickard 2008</i> [49]
Astma przewlekła umiarkowana	■ ■■■■■■■■■■	
Astma przewlekła ciężka	■	

### 6.2.1. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu; chorzy na astmę

Tabela 22 przedstawia zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, w modelu dla populacji chorych na astmę.

**Tabela 22.**  
Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, w populacji chorych na astmę

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz
Liczba mikrosymulacji	█	█	█	█
Długość cyklu modelu	█	█	█	█
Odsetek kobiet	█	█	█	█
Wiek	█	█	█	█
Wzrost	█	█	█	█
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania	█	█	█	█

Produkt leczniczy Berodual® N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) – analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz
Zmiana FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPR <sub>aero</sub> vs IPR				
Prawdopodobieństwo zgonu				
Horyzont czasowy				
Perspektywa				
Koszty produktu leczniczego Berodual N				
Koszty produkt leczniczego Atrovent				
Dyskontowanie				
Compliance				



Produkt leczniczy Berodual® N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) - analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość podstawowa /średnia	Rozkład prawdopodobieństwa przyjęty w ramach mikrosymulacji	zakres zmienności w analizie wrażliwości	Komentarz
Użyteczności				

Skróty: AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality-Adjuste Life Years*); SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*).

### 6.3. Wyniki analizy ekonomicznej – populacja chorych na astmę

#### 6.3.1. Wyniki analizy podstawowej: analiza koszty-użyteczność dla populacji chorych na astmę

Tabela 23 przedstawia szczegółowe – w podziale na stany zdrowia ujęte w modelu – zestawienie kosztów oraz wyników zdrowotnych.

**Tabela 23**  
Zestawienie szczegółowych wyników zdrowotnych w podziale na stany modelu dla populacji chorych na astmę w analizie podstawowej

Parametr wyniku modelowania	Stan modelu	Technologia medyczna		Różnica (FEN/IPRaero - IPRaero)
		FEN/IPRaero	IPRaero	
bez dyskontowania				
lata życia [LY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywo- tnym	astma lekka	■	■	■
	astma umiarkowana	■	■	■
	astma ciężka	■	■	■
	łącznie	■	■	■
lata życia skorygowane o jakość [QALY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywo- tnym	astma lekka	■	■	■
	astma umiarkowana	■	■	■
	astma ciężka	■	■	■
	łącznie	■	■	■
z dyskontowaniem				
lata życia [LY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywo- tnym	astma lekka	■	■	■
	astma umiarkowana	■	■	■
	astma ciężka	■	■	■
	łącznie	■	■	■
lata życia skorygowane o jakość [QALY] w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywo- tnym	astma lekka	■	■	■
	astma umiarkowana	■	■	■
	astma ciężka	■	■	■
	łącznie	■	■	■

Przeprowadzone modelowanie przebiegu życia chorego na astmę wykazało, że zastosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium w miejsce stosowania ipratropium, pozwala na wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość:

- skracając okres trwania astmy ciężkiej; skrócenie o ■ życia z astmą ciężką w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywo-  
tnym bez dyskontowania wyników zdrowotnych;

- zwiększając liczbę lat życia skorygowanych o jakość; wydłużenie o [REDACTED] życia skorygowanego o jakość w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego w horyzoncie dożywotnim bez dyskontowania wyników zdrowotnych.

Tabela 24 przedstawia rezultaty analizy ekonomicznej dla fenoterolu podawanego łącznie z ipratropium w porównaniu z ipratropium. Rezultaty przedstawiają koszty oraz wyniki zdrowotne (lata życia skorygowane o jakość) w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania.

**Tabela 24**  
**Wyniki analizy podstawowej dla populacji chorych na astmę**

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	FEN/IPRaero	IPRaero	FEN/IPRaero	IPRaero
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
Próg opłacalności [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) wiąże się z większą liczbą lat życia skorygowanych o jakość [REDACTED] w porównaniu ze stosowaniem ipratropium [REDACTED]. Połączenie fenoterolu z ipratropium w większym stopniu zwiększa wartość parametru FEV<sub>1</sub> co skutkuje większą [REDACTED] poprawą jakości życia.

Z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ) stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się z niższymi kosztami w porównaniu z ipratropium [REDACTED]

[REDACTED] Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł [REDACTED], co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, gdyż generuje mniejsze koszty oraz większą liczbę lat życia skorygowanych o jakość. Stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) jest zatem terapią dominującą.

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent) stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium wiąże się [REDACTED]

[REDACTED] Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu ipratropium przez połączenie fenoterolu z ipratropium wyniósł [REDACTED], co oznacza, że stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności.

### **6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: populacja chorych na astmę**

Tabela 25 przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla populacji chorych na astmę.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały stabilność modelu w ramach przyjętego zakresu zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu:

- z perspektywy NFZ stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne: generuje mniejsze koszty oraz większą liczbę lat życia skorygowanych o jakość, stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium (FEN/IPRaero) jest zatem terapią dominującą;
- z perspektywy NFZ+pacjent stosowanie połączenia fenoterolu z ipratropium jest opłacalne, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość nie przekroczył progu opłacalności.

**Tabela 25**  
**Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla populacji chorych na astmę**

Wariant analizy	Wartość średnia w analizie podstawowej	Wartość średnia w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ+pacjent					
			FEN/IPRaero		IPRaero		ICUR [PLN /QALY]	Progowa CZN [PLN]	FEN/IPRaero		IPRaero		ICUR [PLN /QALY]	Progowa CZN [PLN]
			Koszt [PLN]	QALY	Koszt [PLN]	QALY			Koszt [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wartość FEV <sub>1</sub> na początku badania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana FEV <sub>1</sub> w stosunku do wartości na początku badania FEN/IPRaero_vs IPR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Compliance	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczności	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Skróty: CZN – cena zbytu netto, QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years).

## 7. ZESTAWIENIE ROCZNYCH KOSZTÓW STOSOWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH BERODUAL® N ORAZ BERODUAL®, PRZYPADAJĄCYCH NA JEDNEGO PACJENTA

W związku z brakiem danych pozwalających porównać skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Berodual® N oraz Berodual®, nie było możliwe przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy koszty-efektywność, analizy koszty-użyteczność ani analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie zestawienie rocznych kosztów stosowania produktów leczniczych Berodual® N i Berodual®, przypadających na jednego pacjenta (Tabela 26).

**Tabela 26**  
Zestawienie rocznych kosztów stosowania produktów leczniczych Berodual® N i Berodual®, przypadających na jednego pacjenta

Produkt leczniczy, opakowanie jednostkowe	Lek	EAN	Postać	Roczny koszt z poszczególnych perspektyw [PLN]		
				NFZ <sup>1</sup>	pacjent <sup>2</sup>	NFZ +pacjent <sup>3</sup>
Fenoterolum + Ipratropil bromidum	Berodual®, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	5909990 101917	roztwór do nebulizacji	■	■	■
	Berodual® N, aerozol do inhalacji, (0,05mg+0,021mg) /daw., 200 daw. (1 poj.)	5909990 977727	aerozol inhalacyjny	■	■	■
Różnica (Berodual® N minus Berodual®)				■	■	■

<sup>1</sup> obliczone jako iloczyn kwoty refundacji NFZ za DDD (zobacz Tabela 44, str. 86), wartości współczynnika compliance (zobacz rozdział 5.2.11, str. 28) oraz liczby dni w roku (365 dni);

<sup>2</sup> obliczone jako iloczyn dopłaty pacjenta za DDD (zobacz Tabela 44, str. 86), wartości współczynnika compliance (zobacz rozdział 5.2.11, str. 28) oraz liczby dni w roku (365 dni);

<sup>3</sup> obliczone jako suma rocznej kwoty refundacji NFZ oraz rocznej dopłaty pacjenta; w powyższej tabeli przedstawiono wartości zaokrąglone do dwóch miejsc po przecinku).

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Berodual® przez jednego pacjenta oszacowano na ■ z perspektywy NFZ oraz ■ perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Berodual® N przez jednego pacjenta oszacowano na poziomie ■ z perspektywy NFZ oraz ■ z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

## 8. ANEKS

### 8.1. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność ekonomiczną stosowania skojarzenia fenoterolu i ipratropium w postaci roztworu do inhalacji.

**Tabela 27.**  
Strategia wyszukiwania PubMed; analizy ekonomiczne – FEN/IPR<sub>aero</sub> [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
<b>Interwencja wnioskowana (fenoterol/ipratropium)</b>		
1.	"fenoterol, ipratropium drug combination" [Supplementary Concept]	94
2.	(fenoterol - ipratropium)	124
3.	(fenoterol + ipratropium bromide)	64
4.	(fenoterol plus ipratropium bromide)	26
5.	(fenoterol/ipratropium bromide)	8
6.	(Iprafen OR Berodual OR Bronchodual OR Duovent)	126
7.	(Chiesi brand of fenoterol, ipratropium drug combination OR Boehringer Ingelheim brand of fenoterol, ipratropium drug combination)	94
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	167
9.	"Fenoterol"[Mesh]	1 692
10.	(Fenoterol)	2 046
11.	(Phenoterol)	2 050
12.	(p-Hydroxyphenyl- orciprenaline OR p Hydroxyphenyl orciprenaline OR p-Hydroxyphenylorciprenaline OR p Hydroxyphenylorciprenaline)	2 047
13.	(Fenoterol Hydrobromide)	2 046
14.	(Fenoterol Hydrochloride)	2 046
15.	(Th-1165a OR Th 1165a OR Th1165a)	2 077
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 082
17.	"Ipratropium"[Mesh]	1 729
18.	(Ipratropium)	2 329
19.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	2 329
20.	(Ipratropium Bromide)	2 329
21.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	2 329
22.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	2 355
23.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2 355
<b>Razem</b>		
24.	#8 OR (#16 AND #23)	356

**Tabela 28.**  
Strategia wyszukiwania Embase; analizy ekonomiczne – FEN/IPR<sub>aero</sub> [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
<b>Interwencja wnioskowana (fenoterol/ipratropium)</b>		
1.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND - AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium)	0
2.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND + AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('bromide'/exp OR bromide)	0
3.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND plus AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('bromide'/exp OR bromide)	569
4.	'iprafen'/exp OR iprafen OR 'berodual'/exp OR berodual OR 'bronchodual'/exp OR bronchodual OR 'duovent'/exp OR duovent	487
5.	chiesi AND brand AND of AND fenoterol, AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('drug'/exp OR drug) AND combination OR boehringer AND ingelheim AND brand AND of AND fenoterol, AND ('ipratropium'/exp OR ipratropium) AND ('drug'/exp OR drug) AND combination	1

Lp	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	593
7.	'fenoterol'/exp OR fenoterol	5 869
8.	'phenoterol'/exp OR phenoterol	5 600
9.	'p hydroxyphenyl orciprenaline' OR p AND hydroxyphenyl AND ('orciprenaline'/exp OR orciprenaline) OR 'p hydroxyphenylorciprenaline' OR p AND ('hydroxyphenylorciprenaline'/exp OR hydroxyphenylorciprenaline)	1 665
10.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND ('hydrobromide'/exp OR hydrobromide)	119
11.	'fenoterol'/exp OR fenoterol AND ('hydrochloride'/exp OR hydrochloride)	38
12.	'th 1165a'/exp OR 'th 1165a' OR 'th'/exp OR th AND 1165a OR th1165a	117
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	5 899
14.	'ipratropium'/exp OR ipratropium	9 565
15.	'n isopropylatropine' OR n AND isopropylatropine	2
16.	'ipratropium'/exp OR ipratropium AND ('bromide'/exp OR bromide)	9 529
17.	'sch 1178' OR sch AND 1178 OR sch1178	139
18.	'sch 1000'/exp OR 'sch 1000' OR sch AND 1000 OR 'sch1000'/exp OR sch1000	12 897
19.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	13 587
Razem		
20.	#6 OR (#13 AND #19)	1 773
21.	#20 AND [embase]/lim	1 682

Tabela 29.  
Strategia wyszukiwania Cochrane ; analizy ekonomiczne - FEN/IPR<sub>era</sub> [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
<b>Interwencja wnioskowana (fenoterol/ipratropium)</b>		
1.	(fenoterol - ipratropium)	0
2.	(fenoterol plus ipratropium bromide)	67
3.	(Iprafen OR Berodual OR Bronchodual OR Duovent)	102
4.	(Chiesi brand of fenoterol, ipratropium drug combination OR Boehringer Ingelheim brand of fenoterol, ipratropium drug combination)	2
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	150
6.	(Fenoterol)	887
7.	(Phenoterol)	15
8.	(p-Hydroxyphenyl-orciprenaline OR p Hydroxyphenyl orciprenaline OR p-Hydroxyphenylorciprenaline OR p Hydroxyphenylorciprenaline)	1
9.	(Fenoterol Hydrobromide)	62
10.	(Fenoterol Hydrochloride)	12
11.	(Th-1165a OR Th 1165a OR Th1165a)	11
12.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	894
13.	(Ipratropium)	1 462
14.	(N-Isopropylatropine OR N Isopropylatropine)	8
15.	(Ipratropium Bromide)	1 107
16.	(Sch-1178 OR Sch 1178 OR Sch1178)	0
17.	(Sch-1000 OR Sch 1000 OR Sch1000)	149
18.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1 566
Razem		
19.	#5 OR (#12 AND #18)	363
20.	#19 in Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments	48
	#19 in TRIALS	315

Tabela 30.  
Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: analizy ekonomiczne - NICE, SBU, NCCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.]

Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki wyszukiwania
CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination)	(fenoterol and ipratropium)	8
NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0
CADTH (ang. The Canadian Agen-	(fenoterol + ipratropium) OR	8*

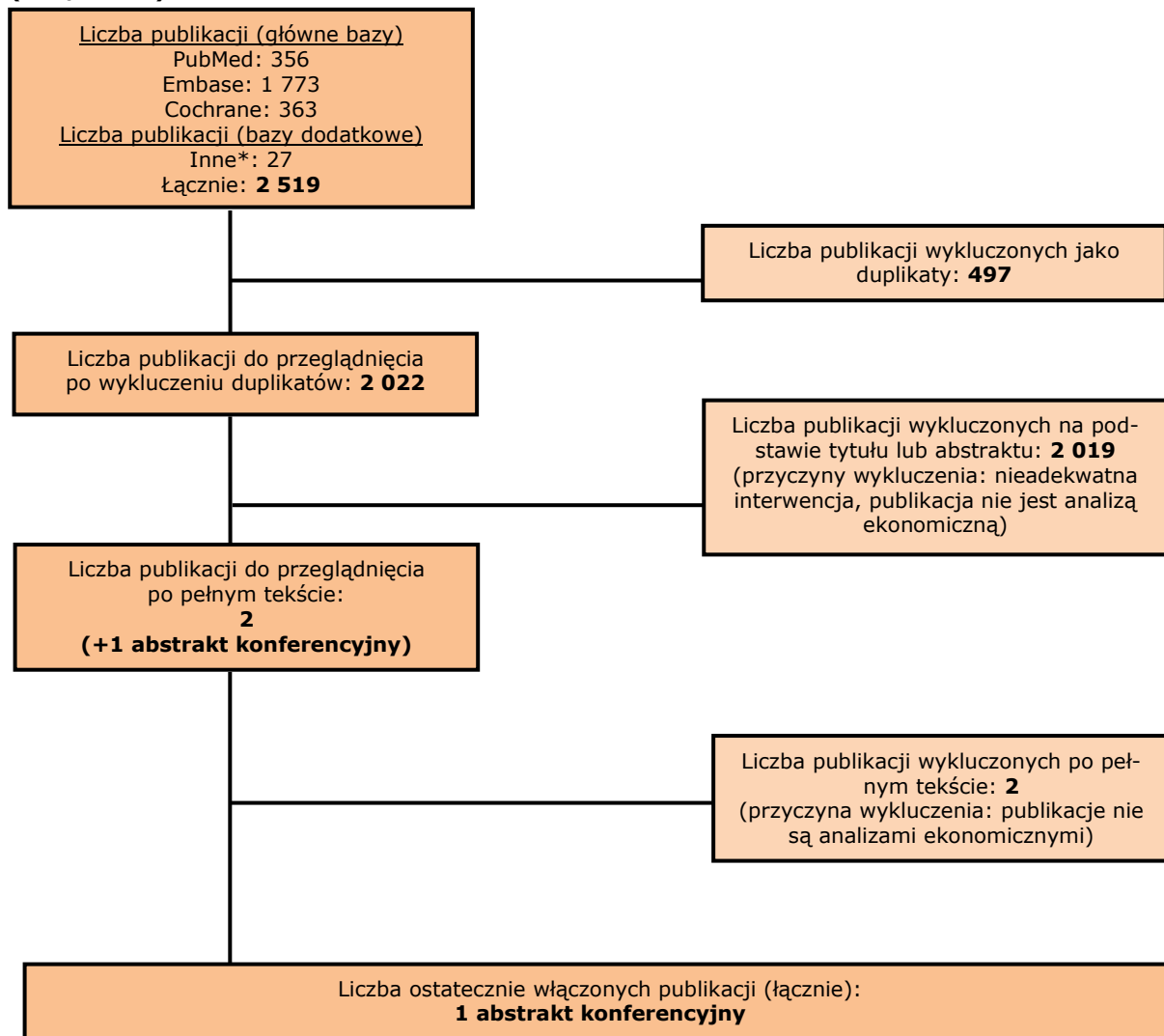


Nazwa	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wyniki wyszukiwania
cy for Drugs and Technologies in Health)	(fenoterol/ipratropium)	
AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	5
EMA (ang. European Medicines Agency)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	2
FDA (ang. Food and Drug Administration)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	4
INAHTA (ang. International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0
SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych)	(fenoterol and ipratropium) OR (fenoterol + ipratropium) OR (fenoterol plus ipratropium) OR (fenoterol/ipratropium)	0

\* [http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/may-2013/RC0446\\_RR\\_RIB\\_COPD\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/may-2013/RC0446_RR_RIB_COPD_e.pdf)  
[http://www.cadth.ca/media/pdf/219\\_LABA\\_tr\\_e\\_no-appendices.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/219_LABA_tr_e_no-appendices.pdf)  
[http://www.cadth.ca/media/pdf/124\\_laba\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/124_laba_tr_e.pdf)

## 8.2. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: analizy ekonomiczne

**Wykres 2.**  
**Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interwencji wnioskowanej (FEN/IPR<sub>aero</sub>)**



\*Inne bazy: CRD – 8, CADTH – 8, AHRQ – 5, EMA – 2, FDA – 4.

### 8.3. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 31.  
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania FEN/IPR<sub>aero</sub>

Publikacja	Yagudina 2011 (abstrakt konferencyjny) [26]
Porównywane technologie medyczne	salmeterol/flutikazon (SAL/FP) + fenoterol/ipratropium (FEN/IPR) vs FEN/IPR (nie podano postaci farmaceutycznej)
Populacja	Pacjenci z POChP
Model	„PHACTOR <i>pharmacoeconomic model</i> ”; nie podano szczegółów
Technika analityczna	Analiza koszty efektywność: koszt uniknięcia zaostrzenia POChP
Kraj / waluta / perspektywa	Rosja / RUR (rubel) / nie podano
Składowe kosztów	Składowe specyficzne dla poszczególnych 83 regionów Rosji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ceny leków</li> <li>• opłaty medyczne</li> <li>• produkt krajowy brutto (GDP, ang. <i>gross domestic product</i>)</li> <li>• średnie wynagrodzenie za pracę</li> </ul> Próg opłacalności (WTP, ag. <i>willingness to pay</i> ) przyjęto na poziomie trzykrotności regionalnego GDP.
Dane dotyczące efektywności klinicznej	Wyniki badania PHACTOR: wielośrodkowego badania obserwacyjnego pacjentów z POChP w stopniu ciężkim lub bardzo ciężkim <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba zaostrzeń</li> <li>• zużycie zasobów</li> </ul>
Horyzont	1 rok
Użyteczności	Nie dotyczy (nie przeprowadzono analizy koszty-użyteczność)
Śmiertelność	Nie podano informacji
Dyskontowanie	Nie podano informacji
Wyniki	Średni roczny koszt leczenia wahał się od 29,539 RUR (Belgorod) do 35,264 RUR (Yakutia) dla schematu leczenia SAL/FP + Fen/IB oraz od 7,877 RUR (Altai Republic) do 9,442 RUR (Yakutia) dla schematu leczenia Fen/IB. Średni roczny koszt zaostrzenia POChP wahał się od 6,552 RUR (Evreyskaya AO) do 63,053 RUR (Chukotka) dla schematu leczenia SAL/FP + Fen/IB oraz od 12,592 RUR (Evreyskaya AO) do 109,019 RUR (Chukotka) dla schematu leczenia Fen/IB. Schemat leczenia SAL/FP + Fen/IB był schematem generującym oszczędności (tj. był schematem dominującym) w 9 regionach oraz kosztowo-efektywnym w 74 regionach (ICER < WTP; w regionach tych ICER wahał się od 74 RUR do 4,605 RUR za uniknięty epizod zaostrzenia POChP).
Wnioski z analizy	W większości regionów SAL/FP + Fen/IB jest kosztowo-efektywne. Stwierdzono, że dane regionalne w największym stopniu wpływają na wyniki
Deterministyczna analiza wrażliwości	Nie podano informacji czy deterministyczna analiza wrażliwości została przeprowadzona
Probabilistyczna analiza wrażliwości	Nie podano informacji czy probabilistyczna analiza wrażliwości została przeprowadzona

## 8.4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności u chorych na POChP

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu u chorych na POChP.

Tabela 32.

Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	Search (((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract])) AND ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	366
5.	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	25 898
4.	Search (("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) OR COPD[Title/Abstract]	53 608
3.	Search COPD[Title/Abstract]	25 968
2.	Search "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]	27 879
1.	Search "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]	35 786

Tabela 33.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] this term only	2 310
#2	chronic obstructive pulmonary disease	5 974
#3	COPD	7 332
#4	#1 or #2 or #3	9 279
#5	utility	10 516
#6	utilities	10 516
#7	'quality of well-being'	3 414
#8	qol	4 633
#9	'standard gamble'	543
#10	time trade-off	669
#11	tto	74
#12	time tradeoff	75
#13	hui	1 052
#14	hui1	0
#15	hui2	21
#16	hui3	58
#17	euroqol	1 122
#18	euro qol	101
#19	eq5d	116
#20	eq 5d	1 443
#21	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	19 726
#22	#4 and #21	580

**Tabela 34.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CRD; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7	MeSH DESCRIPTOR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive EXPLODE ALL TREES	477
8	(chronic obstructive pulmonary disease )	623
9	(copd)	486
10	(utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")	5 616
11	#7 OR #8 OR #9	807
12	#10 AND #11	110

**Tabela 35.**  
**Wyniki wyszukiwania CEAR; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	COPD	159
Numer identyfikacyjny artykułu	Stan zdrowia	Użyteczność
<a href="#">2012-01-10197</a>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving self-management intervention (BELLA-Better Living with Longterm Airways disease) at 6 months	0.68
<a href="#">2012-01-10197</a>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving self-management intervention (BELLA-Better Living with Longterm Airways disease) at baseline	0.73
<a href="#">2012-01-10197</a>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving usual care at 6 months	0.57
<a href="#">2012-01-10197</a>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients receiving usual care at baseline	0.76
<a href="#">2012-01-09940</a>	Major exacerbation (all ages): severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.408
<a href="#">2012-01-09940</a>	Major exacerbation (all ages): moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.447
<a href="#">2012-01-09940</a>	Major exacerbation (all ages): mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.519
<a href="#">2012-01-09940</a>	Minor exacerbation (all ages): severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.475
<a href="#">2012-01-09940</a>	Minor exacerbation (all ages): moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.658
<a href="#">2012-01-09940</a>	Minor exacerbation (all ages): mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.72
<a href="#">2012-01-09940</a>	Chronic stage (all ages): severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.67
<a href="#">2012-01-09940</a>	Chronic stage (all ages): moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.72
<a href="#">2012-01-09940</a>	Chronic stage (all ages): mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.81
<a href="#">2012-01-09940</a>	Canadian adults aged 70-79 years	0.79
<a href="#">2012-01-09940</a>	Canadian adults aged 60-69 years	0.828
<a href="#">2012-01-09940</a>	Canadian adults aged 50-59 years	0.864
<a href="#">2012-01-09940</a>	Canadian adults aged 40-49 years	0.874
<a href="#">2012-01-09908</a>	Belgian patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.604
<a href="#">2012-01-09908</a>	Belgian patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.71
<a href="#">2012-01-09908</a>	Belgian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.749
<a href="#">2012-01-09908</a>	UK patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.647
<a href="#">2012-01-09908</a>	UK patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.75
<a href="#">2012-01-09908</a>	UK patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease	0.787

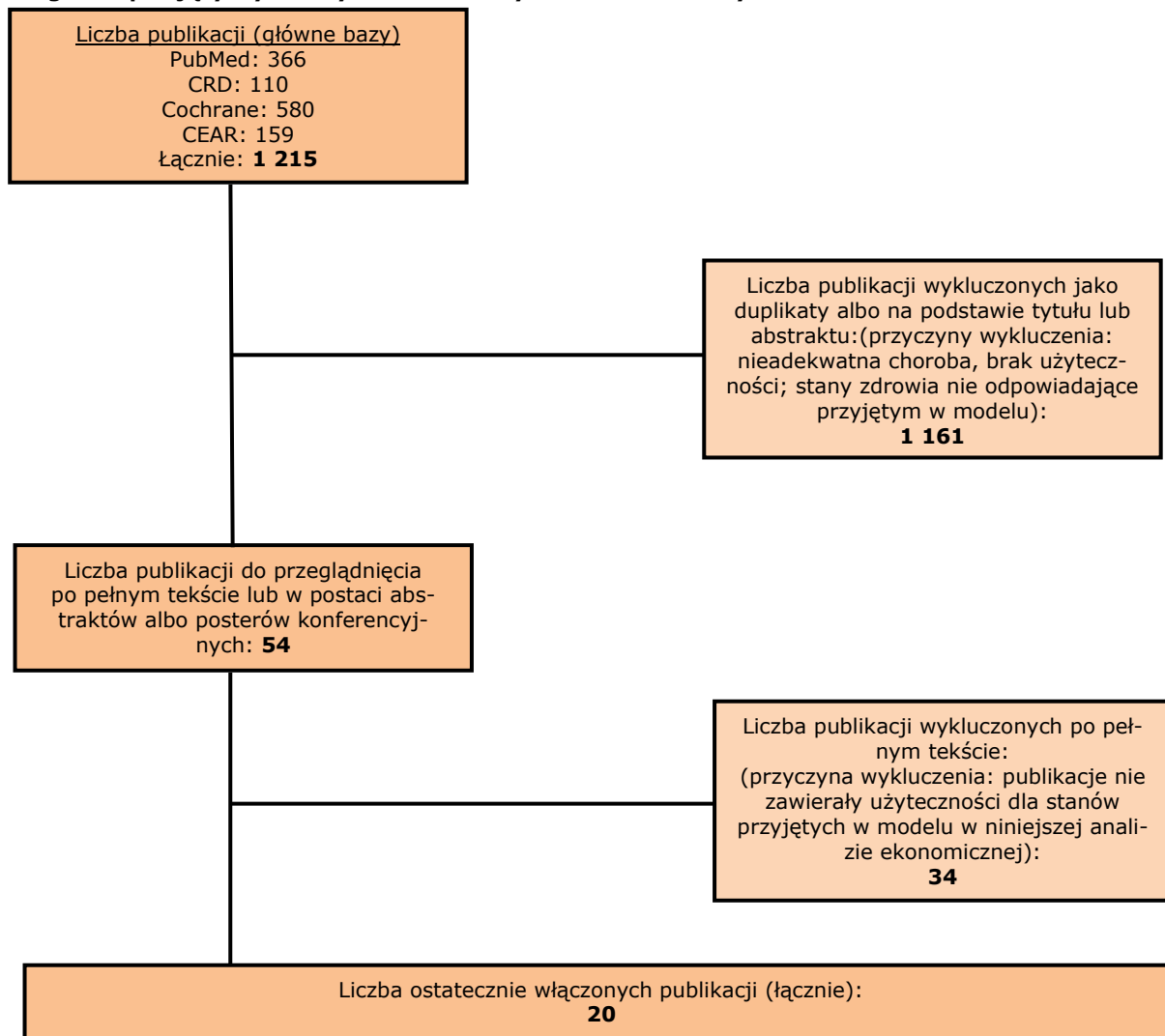
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	(COPD)	
<u>2012-01-09815</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in control group	0.59
<u>2012-01-09815</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients in telerehabilitation group	0.59
<u>2012-01-09496</u>	Post lung transplantation due to chronic obstructive pulmonary disease	0.8
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: post lung volume reduction surgery	0.71
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage IV	0.615
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage III	0.721
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with severe exacerbation: stage II	0.759
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: post lung volume reduction surgery	0.731
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage IV	0.634
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage III	0.731
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate exacerbation: stage II	0.77
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: post lung volume reduction surgery	0.747
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage IV	0.647
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage III	0.747
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage II	0.787
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with mild exacerbation: stage I	0.837
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: post lung volume reduction surgery	0.75
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage IV	0.65
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage III	0.75
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage II	0.79
<u>2012-01-09496</u>	Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without exacerbation: stage I	0.84
<u>2012-01-08977</u>	Hospital exacerbation	0.958
<u>2012-01-08977</u>	Community treated exacerbation	0.99
<u>2012-01-08977</u>	Very severe COPD	0.657
<u>2012-01-08977</u>	Severe COPD	0.751
<u>2011-01-08391</u>	Very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.5493
<u>2011-01-08391</u>	Severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.7481
<u>2011-01-08391</u>	Moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.7551
<u>2011-01-08391</u>	Mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.8971
<u>2011-01-08203</u>	Lung cancer	0.5
<u>2011-01-08203</u>	Very severe COPD	0.5493
<u>2011-01-08203</u>	Severe COPD	0.7481
<u>2011-01-08203</u>	Moderate COPD	0.7551
<u>2011-01-08203</u>	Mild COPD	0.8971
<u>2011-01-08169</u>	Severe exacerbation very severe COPD	0.408
<u>2011-01-08169</u>	Mild/moderate exacerbation of very severe COPD	0.475
<u>2011-01-08169</u>	Very severe COPD	0.67
<u>2011-01-08169</u>	Severe exacerbation severe COPD	0.447
<u>2011-01-08169</u>	Mild/moderate exacerbation severe COPD	0.658
<u>2011-01-08169</u>	Severe COPD	0.72
<u>2011-01-08034</u>	Very severe COPD without exacerbation	0.74
<u>2011-01-08034</u>	Severe COPD without exacerbation	0.77
<u>2011-01-08034</u>	Moderate COPD without exacerbation	0.8
<u>2011-01-08034</u>	Mild COPD without exacerbation	0.82
<u>2011-01-07930</u>	Unstable COPD patients, GOLD 4	0.5357

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2011-01-07930	Unstable COPD patients, GOLD 3	0.7261
2011-01-07930	Unstable COPD patients, GOLD 2	0.7364
2011-01-07930	Unstable COPD patients, GOLD 1	0.8951
2011-01-07930	Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 4	0.5493
2011-01-07930	Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 3	0.7481
2011-01-07930	Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 2	0.7511
2011-01-07930	Stable COPD patients (I.e. exacerbation-free during a one-year iteration) GOLD 1	0.8971
2011-01-07581	Month 12 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with usual care	0.431
2011-01-07581	Month 6 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with usual care	0.416
2011-01-07581	Baseline chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with usual care	0.485
2011-01-07581	Month 12 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with education and self-management	0.499
2011-01-07581	Month 6 chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with education and self-management	0.501
2011-01-07581	Baseline chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) treated with education and self-management	0.465
2010-01-06798	Very severe COPD	0.5493
2010-01-06798	Severe COPD	0.7481
2010-01-06798	Moderate COPD	0.7551
2010-01-06798	Mild COPD	0.8971
2010-01-06676	During admission to hospital for treatment of chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) and at discharge from hospital.	0.576
2010-01-06676	Admission to hospital due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) - great impairment.	-0.077
2010-01-06214	Severe asthma exacerbation	0.83
2010-01-06214	Stroke - subsequent years	0.82
2010-01-06214	Stroke - first year	0.8
2010-01-06214	Coronary heart disease - subsequent years	0.89
2010-01-06214	Coronary heart disease - first year	0.86
2010-01-06214	Lung cancer	0.75
2010-01-06214	Chronic obstructive pulmonary disease - subsequent years	0.85
2010-01-06214	Chronic obstructive pulmonary disease - first year	0.83
2010-01-06148	Severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.647
2010-01-06148	Moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.75
2010-01-06148	Mild chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0.787
2009-01-05612	Chronic obstructive pulmonary disease	0.79
2009-01-04361	Very severe COPD (chronic obstructive pulmonary disease)	0.549

## 8.5. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: użyteczności u chorych na POChP

Wykres 3.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dla chorych na POChP





## 8.6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności u chorych na astmę

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu u chorych na astmę.

Tabela 36.

Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6	Search (((Asthmas[Title/Abstract]) OR Asthma[Title/Abstract]) OR "Asthma"[Mesh])) AND ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	483
5	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	25 898
4	Search ((Asthmas[Title/Abstract]) OR Asthma[Title/Abstract]) OR "Asthma"[Mesh]	136 165
3	Search Asthmas[Title/Abstract]	51
2	Search Asthma[Title/Abstract]	109 820
1	Search "Asthma"[Mesh]	104 733

Tabela 37.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Asthma] this term only	9 086
#2	Asthma	22 870
#3	Asthmas	22 870
#4	#1 or #2 or #3	22 870
#5	utility	10 516
#6	utilities	10 516
#7	quality of well-being	3 414
#8	qol	4 633
#9	standard gamble	543
#10	time trade-off	669
#11	tto	74
#12	time tradeoff	75
#13	hui	1 052
#14	hui1	0
#15	hui2	21
#16	hui3	58
#17	euroqol	1 122
#18	euro qol	101
#19	eq5d	116
#20	eq 5d	1 443
#21	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	19 726
#22	#4 and #21	738

**Tabela 38.**  
**Strategia wyszukiwania w bazie CRD; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MeSH DESCRIPTOR Asthma EXPLODE ALL TREES	627
2	(Asthma)	1 131
3	(Asthmas)	0
4	#1 OR #2 OR #3	1 131
5	utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d"	5 616
6	#4 AND #5	100

**Tabela 39.**  
**Wyniki wyszukiwania CEAR; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.]**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Asthma	131
Numer identyfikacyjny artykułu	Stan zdrowia	Użyteczność
<a href="#">2012-01-09889</a>	Children aged 12 years and over with standard therapy for severe persistent allergic asthma	0,669
<a href="#">2012-01-09889</a>	Children aged 12 years and over with Omalizumab+standard therapy for severe persistent allergic asthma	0,779
<a href="#">2012-01-09012</a>	Asthma among rhino-conjunctivitis patients age 36-38	0,96
<a href="#">2012-01-09012</a>	Asthma among rhino-conjunctivitis patients age 29-35	0,97
<a href="#">2012-01-09012</a>	Asthma among patients with rhino-conjunctivitis	0,977
<a href="#">2012-01-09012</a>	Rhino-conjunctivitis total symptom score (RTSS) of 3.51 (symptomatic treatment)	0,793
<a href="#">2012-01-09012</a>	Rhino-conjunctivitis total symptom score (RTSS) of 2.28 (patients on Alk Depot SQ) in Germany	0,869
<a href="#">2012-01-09012</a>	Rhino-conjunctivitis total symptom score (RTSS) of 2.41 (patients on Grazax) in Germany	0,861
<a href="#">2012-01-09012</a>	Rhino-conjunctivitis total symptom score (RTSS) of 2.21 (patients on Oralaair) in Germany	0,874
<a href="#">2012-01-08753</a>	Inpatient-managed asthma exacerbation	0,59
<a href="#">2012-01-08753</a>	Outpatient-managed asthma exacerbation	0,66
<a href="#">2012-01-08753</a>	Sub-optimally controlled asthma	0,77
<a href="#">2012-01-08753</a>	Successfully controlled asthma	0,85
<a href="#">2012-01-08313</a>	Internet based therapy for the treatment of asthma	0,9
<a href="#">2012-01-08313</a>	Usual care for the treatment of asthma	0,885
<a href="#">2011-01-07346</a>	Asthma	0,79
<a href="#">2011-01-07346</a>	Base case: preterm infant less than 29 weeks	0,89
<a href="#">2010-01-06325</a>	Adult asthma patients treated with inhaled corticosteroid, and in the opinion of their primary care physician, need an increase in therapy	0,774
<a href="#">2010-01-06214</a>	Severe asthma exacerbation	0,83
<a href="#">2010-01-06214</a>	Stroke - subsequent years	0,82
<a href="#">2010-01-06214</a>	Stroke - first year	0,8
<a href="#">2010-01-06214</a>	Coronary heart disease - subsequent years	0,89
<a href="#">2010-01-06214</a>	Coronary heart disease - first year	0,86
<a href="#">2010-01-06214</a>	Lung cancer	0,75
<a href="#">2010-01-06214</a>	Chronic obstructive pulmonary disease - subsequent years	0,85
<a href="#">2010-01-06214</a>	Chronic obstructive pulmonary disease - first year	0,83
<a href="#">2010-01-06085</a>	Hospitalization for asthma patients	0,326
<a href="#">2010-01-06085</a>	Emergency room visit for asthma patients	0,449
<a href="#">2010-01-06085</a>	Oral corticosteroid burst for asthma patients	0,572
<a href="#">2010-01-06009</a>	Emergency department visit for asthma	0,43
<a href="#">2010-01-06009</a>	Recovery after asthma	0,7
<a href="#">2010-01-06009</a>	Asthma symptom free	1
<a href="#">2010-01-06009</a>	Asthma symptoms	0,9
<a href="#">2009-01-05260</a>	Poor asthma control	0,52
<a href="#">2009-01-05260</a>	Moderately reduced asthma control	0,65
<a href="#">2009-01-05260</a>	Mildly reduced asthma control	0,76
<a href="#">2009-01-05260</a>	Good asthma control	0,93

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2008-01-04479	No symptoms of allergic rhinitis or allergic asthma	0,7841
2008-01-04479	Severe allergic rhinitis and moderate to severe allergic asthma	0,6985
2008-01-04479	Severe allergic rhinitis and mild allergic asthma	0,7317
2008-01-04479	Moderate to severe allergic rhinitis	0,7378
2008-01-04479	Mild allergic rhinitis	0,7579
2008-01-04172	Severe asthma exacerbation	0,52
2008-01-04172	stroke	0,29
2008-01-04172	stroke	0,54
2008-01-04172	coronary heart disease	0,71
2008-01-04172	lung cancer	0,61
2008-01-04172	Lung cancer	0,5
2008-01-04172	Chronic obstructive pulmonary disease	0,69
2008-01-03731	Asthma exacerbation	0,52
2008-01-03731	COPD	0,76
2008-01-03731	Lung cancer (after first year after diagnosis)	0,5
2008-01-03731	Lung cancer (1st year after diagnosis)	0,61
2008-01-03731	stroke (2+)	0,15
2008-01-03731	stroke (1st)	0,74
2008-01-03731	Coronary heart disease (first and subsequent events)	0,76
2008-01-03706	High risk children with RSV infection but no admission	0,93
2008-01-03706	High risk children hospitalized with RSV	0,88
2008-01-03706	High risk children without RSV	0,95
2008-01-02958	Asthma patients with poor control	0,52
2008-01-02958	Asthma patients with moderately reduced control	0,65
2008-01-02958	Asthma patients with mildly reduced control	0,76
2008-01-02958	Asthma patients with good control	0,93
2007-01-03544	RSV-Infected children	0,88
2007-01-03544	High risk children for RSV infection	0,95
2007-01-03479	Clinically significant severe exacerbations	0,326
2007-01-03479	Clinically significant nonsevere exacerbations	0,572
2007-01-03479	Severe persistent allergic asthma, for omalizumab-treated responders, daily symptoms at 52 weeks	0,82
2007-01-03479	Severe persistent allergic asthma in standard therapy, daily symptoms at 52 weeks	0,65
2007-01-03479	Severe persistent allergic asthma, daily symptoms at baseline	0,6
2007-01-03323	Asthma in disease management program, with hospital managed exacerbation	0,63
2007-01-03323	Asthma in usual care, with hospital managed exacerbation	0,66
2007-01-03323	Asthma in disease management program, with primary care managed exacerbation	0,71
2007-01-03323	Asthma in usual care, with primary care managed exacerbation	0,67
2007-01-03323	Asthma in disease management program, with suboptimal control	0,74
2007-01-03323	Asthma in usual care, with suboptimal control	0,73
2007-01-03323	Asthma in disease management program, with successful control	0,8
2007-01-03323	Asthma in usual care, with successful control	0,75
2007-01-03306	Uncontrolled asthma: with symptom	0,85
2007-01-03306	Uncontrolled asthma: symptom-free	0,97
2007-01-03177	Children with asthma, intervention group	0,9675
2007-01-03177	Children with asthma, control group	0,9725
2007-01-03177	Adults with asthma, control group	0,7875
2007-01-03177	Adults with asthma, intervention group	0,89
2007-01-02996	Mild intermittent asthma	0,92
2006-01-02701	Exacerbation of Asthma disease	0,729
2006-01-02701	Not well controlled asthma patients (no exacerbation)	0,842
2006-01-02701	Well controlled asthma patients	0,9
2006-01-02701	Totally controlled asthma patients	0,946
2006-01-02451	Clinically significant severe exacerbation in Asthma patients	0,326
2006-01-02451	Clinically significant non-severe exacerbation in Asthma patients	0,572
2006-01-02451	Asthma patients- daily symptoms at week 28 of Omalizumab GETE treatment responders	0,779
2006-01-02451	Asthma patients receiving standard therapy	0,669
2006-01-02451	Asthma patients-daily symptoms at baseline	0,594
2006-01-02408	Children with symptomatic asthma	0,89
2004-01-13964	Severe asthma, treated with beclomethasone (BDP)	0,565
2004-01-13964	Severe asthma treated with budesonide (BUD)	0,575

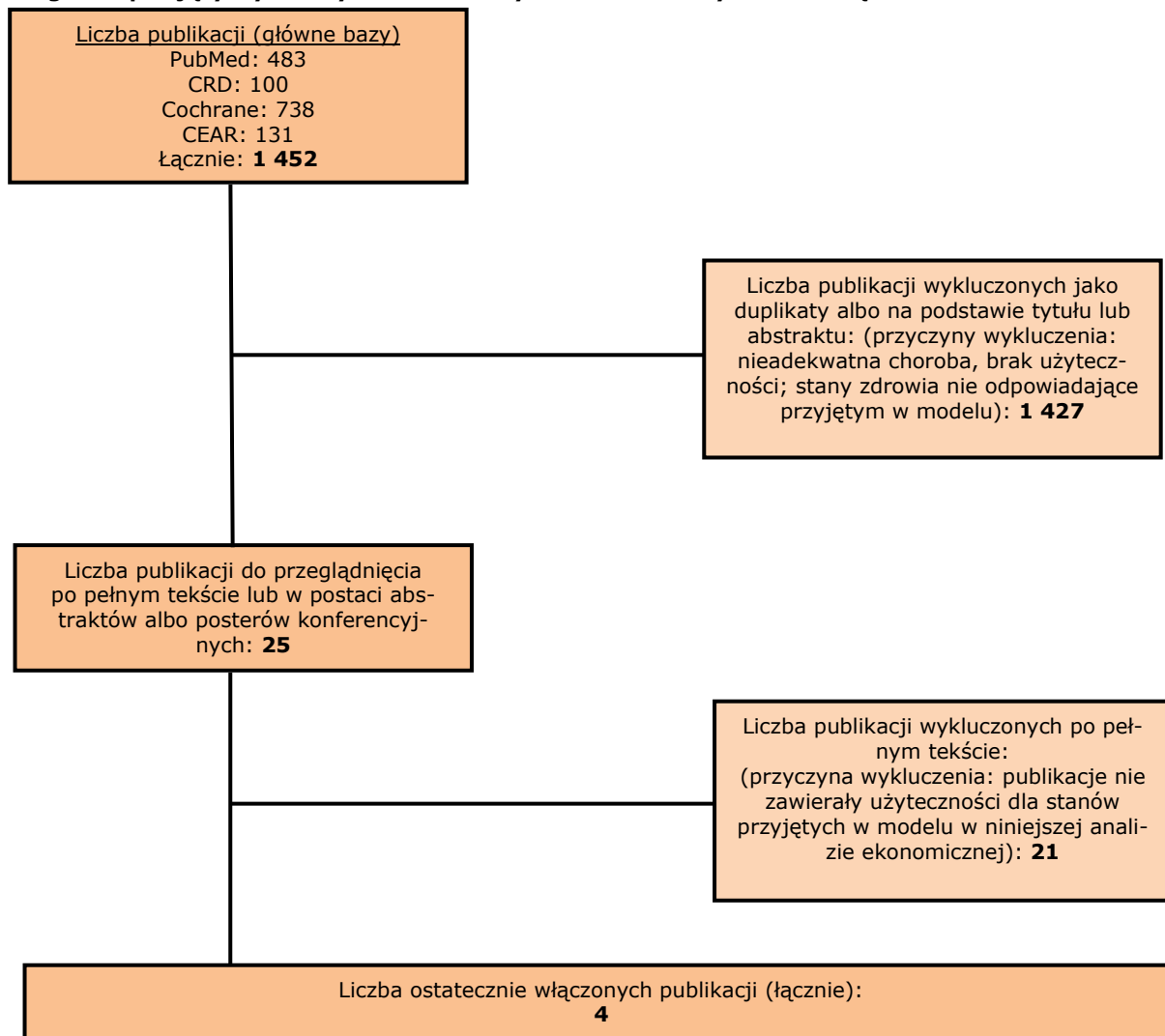
Produkt leczniczy Berodual® N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) - analiza ekonomiczna

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2004-01-13964	Severe asthma, treated with fluticasone (FP)	0,584
2004-01-13964	Severe asthma, treated with beclomethasone-extrafine (BDP-EF)	0,592
2004-01-13964	Severe asthma, baseline (no treatment)	0,544

## 8.7. Diagram procesu wyszukiwania publikacji: użyteczności u chorych na astmę

### Wykres 4.

#### Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności u chorych na astmę



## **8.8. Informacje dotyczące refundacji leków z grupy limitowej 201.1 na podstawie wykazu leków refundowanych według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków**

Obecnie grupę limitową 201.1 tworzą leki: Berodual®, Atrovent®, Atrovent® N, Steri-Neb Ipratropium. Szczegóły dotyczące warunków refundacji rzeczonych leków przedstawia Tabela 40, str. 63.

Obecnie poziom odpłatności za opakowanie jednostkowe każdego z leków tworzących grupę limitową 201.1 to „ryczałt” do wysokości limitu, w związku z czym dopłata świadczeniobiorcy równa jest odpłatności ryczałtowej (3,20 PLN) powiększonej o różnicę pomiędzy ceną detaliczną i limitem finansowania. Zgodnie z zapisami art. 6 ust. 3 Ustawy o refundacji, w przypadku gdy opakowanie jednostkowe zawiera więcej niż 30 DDD, odpłatność ryczałtowa zwiększana jest proporcjonalnie do ilorazu liczby DDD w opakowaniu i 30 DDD [1].

Tabela 40.

Informacje dotyczące warunków refundacji produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.)

B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Berodual®, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	590999 010191 7	2014-01-01 – dla kolumny M, 2012-11-01 – dla kolumny N	2 lata	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	18,36	19,28	22,94	13,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	12,48
Ipratropii bromidum	Atrovent®, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml	590999 032211 4	2014-01-01 – dla kolumny M, 2012-11-01 – dla kolumny N	2 lata		11,61	12,19	15,85	13,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	5,39
Ipratropii bromidum	Atrovent® N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	590999 099901 9	2014-01-01 – dla kolumny M, 2012-11-01 – dla kolumny N	2 lata		20,55	21,58	27,32	27,32 (lek wyznaczający podstawę limitu w grupie limitowej)*	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 1 ml	590999 097771 0	2014-01-01 – dla kolumny M, 2012-11-01 – dla kolumny N	2 lata		11,34	11,91	15,57	13,66	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	5,11

Produkt leczniczy Berodual® N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) - analiza ekonomiczna

B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Ipratropii bromidum	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml	590999 097772 7	2014-01-01 – dla kolumny M, 2012-11-01 – dla kolumny N	2 lata		22,68	23,81	29,55	27,32	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	wych Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli - w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	5,79

Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków [10].

\* Na podstawie dołączonego do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. opracowania „Podstawy limitu (apteka)” [11].



## 8.9. Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual®

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Berodual® N proponowane jest

Tabela 41 przedstawia wyznaczenie poziomu odpłatności z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do każdego z możliwych poziomów odpłatności zgodnie z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji [1].

**Tabela 41.**  
**Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N**

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu /odpłatność		Informacja/kwota
Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N		aeroszol do inhalacji; dawka: 0,05 mg + 0,021 mg (fenoterol + ipratropium); opakowanie jednostkowe zawiera 200 dawek; kod EAN: 5909990917815 [5]
Czy lek spełnia kryteria kwalifikacji do odpłatności „bezpłatne”		NIE Lek jako stosowany w astmie oskrzelowej nie jest lekiem mającym „udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji” nie jest również lekiem, którego refundacja wnioskowana jest w ramach programu lekowego (art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [1]).
Czy lek spełnia kryteria kwalifikacji do odpłatności 50%		NIE Lek jest stosowany (w chorobie przewlekłej) dłużej niż 30 dni, zatem nie podlega kwalifikacji do odpłatności 50% (art. 14 ust. 1 pkt 3 Ustawy o refundacji [1]).
Kwalifikacja do odpłatności „ryczałt”	Kryteria	Kwalifikacja uzależniona od kosztu stosowania (zobacz wiersze poniższe)
	Cena detaliczna <sup>o</sup> (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną)	
	Limit finansowania <sup>o</sup>	
	DDD <sup>1</sup>	120 µg
	Liczba DDD w opakowaniu jednostkowym	33,33 według obliczeń: 20 µg/dawka (ipratropium) × 200 dawek/opakowanie / 120 µg
	Czy lek stosowany jest dłużej niż 30 dni? <sup>2</sup>	Tak [5]

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu /odpłatność		Informacja/kwota
	Miesięczny koszt stosowania (przyjęto, że miesiąc = 30 dni)	<p>██████████</p> <p>według wzoru:</p> $((\text{limit finansowania} \times 30\%) + (\text{cena detaliczna} - \text{limit finansowania}) / \text{liczba DDD w opakowaniu jednostkowym}) \times 30 =$ <p>██████████</p>
	Odniesienie do płacy minimalnej <sup>3</sup> (5% minimalnego wynagrodzenia za pracę)	84 PLN (= 5% z kwoty 1 680 PLN)
	Czy miesięczny koszt stosowania przekracza 5% % minimalnego wynagrodzenia za pracę? <sup>4</sup>	NIE ██████████
	Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>4</sup>	Miesięczny koszt stosowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, zatem lek nie podlega kwalifikacji do odpłatności „ryczałt” (art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji [1]).
	Czy lek spełnia kryteria kwalifikacji do odpłatności 30%	TAK Dotyczy „leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3.” (art. 14 ust. 1 pkt 4 Ustawy o refundacji [1]).

<sup>2</sup> lek stosowany w chorobie przewlekłej;

<sup>3</sup> wysokość minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. wynosi 1 680 PLN [14];

<sup>4</sup> zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 2 Ustawy o refundacji [1].

## 8.10. Koszt DDD oraz liczba DDD dla produktu leczniczego Berodual® N uwzględnione w mechanizmie wyznaczania ceny detalicznej

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyznaczyła DDD dla produktu złożonego Berodual®, zawierającego ipratropium oraz fenoterol (zobacz Tabela 43, str. 85), przyjmując 6 dawek jako dobową dawkę dla postaci farmaceutycznej „aerazol inhalacyjny”.

W niniejszej analizie wpływu na budżet uwzględniono mechanizm wyznaczania kosztów zgodny z zapisami Ustawy o refundacji, kształtującymi polski system refundacji [1]. Poniżej przedstawiono wyznaczenie DDD dla produktu leczniczego Berodual® N w oparciu o zapisy Ustawy o refundacji [1].

W grupie limitowej 201. 1 znajduje się produkt leczniczy Berodual®, będący produktem złożonym zawierającym ipratropium oraz fenoterol. Zgodnie z zapisami art. 5 Ustawy o refundacji „W przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń, o których mowa w art. 4, 6, 7, 9 i art. 13–15, przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD.” [1], gdzie wymienione w art. 5 Ustawy o refundacji inne artykuły Ustawy o refundacji dotyczą następujących aspektów związanych z grupami limitowymi:

- art. 4. Ustawy o refundacji dotyczy obliczeń związanych z kwotą przekroczenia;
- art. 6 Ustawy o refundacji dotyczy wyznaczania wysokości odpłatności świadczeniobiorcy;
- art. 7. Ustawy o refundacji dotyczy ustalania marży hurtowej i detalicznej;
- art. 9. Ustawy o refundacji dotyczy zasad nabywania produktów leczniczych w kontekście limitów finansowania i cen urzędowych;
- art. 13. Ustawy o refundacji dotyczy ustaleń urzędowej ceny zbytu;
- art. 14. Ustawy o refundacji dotyczy wyznaczenia poziomu odpłatności świadczeniobiorcy;
- art. 15. Ustawy o refundacji dotyczy wyznaczenia limitu finansowania.

Analiza kosztów DDD dla składowych produktu leczniczego Berodual® (ipratropium oraz fenoterol) wykazała, że najwyższym kosztem (uwzględniając cenę detaliczną za DDD) charakteryzują się produkty lecznicze zawierające ipratropium (zobacz Tabela 42, str. 84):

- Atrovent®, jako lek o najwyższym koszcie w przeliczeniu na DDD spośród wszystkich postaci ipratropium;
- Atrovent® N, jako lek o najwyższym koszcie w przeliczeniu na DDD dla postaci farmaceutycznej zgodnej z produktem leczniczym Berodual® N (aerazol wziewny)

W związku z powyższym przy wyznaczaniu ceny detalicznej oraz podstawy limitu dla produktów leczniczych złożonych, zawierających fenoterol oraz ipratropium, w grupie limitowej 201.1, uwzględniono DDD dla ipratropium: 300 µg dla roztworu do inhalacji oraz 120 µg dla aerozolu inhalacyjnego i proszku inhalacyjnego (zobacz Tabela 43, str. 85).

Tabela 42

Koszty w przeliczeniu na DDD refundowanych leków (nie złożonych) zawierających ipratropium oraz fenoterol

Lek <sup>1</sup>	Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	Koszt w przeliczeniu na opakowanie jednostkowe								Koszt w przeliczeniu na DDD				
		Urządowa Cena Zbytu (UCZ) <sup>1</sup> [PLN]	Cena hurtowa <sup>1</sup> [PLN]	DDD <sup>2</sup> [µg]	Liczba DDD w opakowaniu <sup>3</sup>	Cena detaliczna <sup>1</sup> [PLN]	Limit finansowania <sup>1</sup> [PLN]	Dopłata pacjenta <sup>1</sup> [PLN]	Kwota refundacji NFZ <sup>4</sup> [PLN]	Cena hurtowa za DDD <sup>5</sup> [PLN]	Cena detaliczna za DDD <sup>5</sup> [PLN]	Limit finansowania za DDD <sup>5</sup> [PLN]	Dopłata pacjenta za DDD <sup>5</sup> [PLN]	Kwota refundacji NFZ za DDD <sup>5</sup> [PLN]
<b>Ipratropium; grupa limitowa 201.1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.</b>														
Atrovent® <sup>6</sup> (5909990322 114)	Atrovent®, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml, 20 ml	11,61	12,19	300	16,67 (250 µg/ml x 20 ml / 300 µg)	15,85	13,66	5,39	10,46	0,73	0,95	0,82	0,32	0,63
Atrovent® N <sup>7</sup> (5909990999 019)	Atrovent® N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg, 10 ml (200 dawek)	20,55	21,58	120	33,33 (20 µg/dawka x 200 dawek / 120 µg)	27,32	27,32	3,56	23,76	0,65	0,82	0,82	0,11	0,71
Steri-Neb Ipratropium 1 ml (5909990977 710)	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml, 20 amp.a 1 ml	11,34	11,91	300	16,67 (250 µg/1ml x 20 amp a. 1 ml / 300 µg)	15,57	13,66	5,11	10,46	0,71	0,93	0,82	0,31	0,63
Steri-Neb Ipratropium 2 ml (5909990977 727)	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml, 20 amp.a 2 ml	22,68	23,81	300	33,33 (250 µg/1ml x 20 amp a. 2 ml / 300 µg)	29,55	27,32	5,79	23,76	0,71	0,89	0,82	0,17	0,71
<b>Fenoterol; grupa limitowa 197.1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.</b>														
Berotec N (5909990376 414)	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę, 200 dawek (10 ml)	20,39	21,41	600	33,33 (100 µg/dawka x 200 dawek / 600 µg)	25,69	18,71	10,54	15,15	0,64	0,77	0,56	0,32	0,45

<sup>1</sup> na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia [10];

<sup>2</sup> na podstawie danych WHO: zobacz Tabela 43, str. 85;

<sup>3</sup> obliczenia własne na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia [10] oraz danych WHO (Tabela 43, str. 85.);

<sup>4</sup> obliczenia własne na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia [10]; obliczone jako cena detaliczna pomniejszona o dopłatę pacjenta;

<sup>5</sup> obliczenia własne; obliczone jako iloraz danej ceny/odpłatności/kwoty oraz liczby DDD w opakowaniu jednostkowym;

<sup>6</sup> lek o najwyższym koszcie w przeliczeniu na DDD spośród wszystkich postaci ipratropium;

<sup>7</sup> lek o najwyższym koszcie w przeliczeniu na DDD dla postaci farmaceutycznej zgodnej z produktem leczniczym Berodual® N (aerozol wziewny).

## 8.11. Dzienna dawka (DDD) dla substancji fenoterol oraz ipratropium

Tabela 43.  
Dzienna dawka (DDD) dla substancji fenoterol oraz ipratropium

Substancja	ATC	Postać leku	DDD [ $\mu$ g]	Źródło	Lek z grupy limitowej 201.1
Fenoterol	R03AC04	aerozol inhalacyjny	600	WHO <sup>1</sup>	-
		proszek do inhalacji	600		-
		roztwór do inhalacji	4 000		-
Ipratropium	R03BB01	aerozol inhalacyjny	120	WHO <sup>2</sup>	Atrovent® N (5909990999019)
		proszek do inhalacji	120		-
		roztwór do inhalacji	300		Atrovent® (5909990322114) Steri-Neb Ipratropium 1 ml (5909990977710) Steri-Neb Ipratropium 2 ml (5909990977727)
Fenoterol + ipratropium	R03AL01	aerozol inhalacyjny Fenoterol 50 $\mu$ g / Ipratropium 20 mcg	6 dawek (=6 doses inhal.aer)	WHO <sup>3</sup>	Berodual® N (5909990917815)
		roztwór do inhalacji Fenoterol 1,25 mg / Ipratropium 0,5 mg	3 dawki (=3 vials)		-
		roztwór do inhalacji Fenoterol 0,5 mg / Ipratropium 0,25 mg	6 dawek (=6 vials)		Berodual® (5909990101917)

<sup>1</sup> [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03AC04](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03AC04), data dostępu 2014-07-17;

<sup>2</sup> [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=R03BB01](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB01), data dostępu 2014-07-17;

<sup>3</sup> [http://www.whooc.no/ddd/list\\_of\\_ddd\\_combined\\_products/](http://www.whooc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products/), data dostępu 2014-08-26;

<sup>4</sup> wnioskowane jest umieszczenie produktu leczniczego Berodual® N w grupie limitowej 201.1.

## 8.12. Koszty produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 w przeliczeniu na DDD

Tabela 44.

Kalkulacja kosztów produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 w przeliczeniu na DDD

Produkt leczniczy	Liczba DDD /opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Koszt za opakowanie jednostkowe [PLN]		Koszt za DDD [PLN]	
				Dopłata pacjenta	Kwota refundacji NFZ	Dopłata pacjenta	Kwota refundacji NFZ
Refundacja w ramach grupy limitowej 201.1, wykaz leków refundowanych							
Berodual® (5909990101917)	16,67 (250 µg/ml × 20 ml / 300 µg)	22,94	13,66	12,48	10,46	0,75	0,63
Atrovent® (5909990322114)	16,67 (250 µg/ml × 20 ml / 300 µg)	15,85	13,66	5,39	10,46	0,32	0,63
Atrovent® N (5909990999019)	33,33 (20 µg/dawka × 200 dawek / 120 µg)	27,32	27,32	3,56	23,76	0,11	0,71
Steri-Neb Ipratropium 1 ml (5909990977710)	16,67 (250 µg/1ml × 20 amp a. 1 ml / 300 µg)	15,57	13,66	5,11	10,46	0,31	0,63
Steri-Neb Ipratropium 2 ml (5909990977727)	33,33 (250 µg/1ml × 20 amp a. 2 ml / 300 µg)	29,55	27,32	5,79	23,76	0,17	0,71
Berodual® N (5909990917815)							
Koszty produktu leczniczego Berodual N							
Berodual® N (5909990917815) - sytuacja aktualna, brak refundacji	35,00 (21 µg × 200 dawek / 120 µg)	81,76	0,00	81,76	0,00	0,00	2,45
Berodual® N (5909990917815) - sytuacja aktualna, refundacja na zasadach art. 46 Ustawy o świadczeniach	35,00 (21 µg × 200 dawek / 120 µg)	81,76	81,76	0,00	81,76	2,45	0,00
Berodual® N (5909990917815)							

Szczegóły obliczeń przedstawiono w aneksie do analizy wpływu na budżet [25].

### 8.13. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

Tabela 45  
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (według danych Głównego Urzędu Statystycznego)

Prawdopodobieństwo zgonu roczne					
Wiek	kobieta	mężczyzna	Wiek	kobieta	mężczyzna
0	0,00426	0,00503	51	0,00324	0,00859
1	0,00021	0,00031	52	0,00358	0,00941
2	0,00015	0,00025	53	0,00394	0,01029
3	0,00012	0,00020	54	0,00433	0,01122
4	0,00010	0,00016	55	0,00475	0,01220
5	0,00010	0,00014	56	0,00519	0,01325
6	0,00009	0,00012	57	0,00567	0,01436
7	0,00009	0,00012	58	0,00619	0,01554
8	0,00009	0,00012	59	0,00675	0,01678
9	0,00008	0,00012	60	0,00735	0,01809
10	0,00009	0,00012	61	0,00798	0,01946
11	0,00010	0,00012	62	0,00864	0,02088
12	0,00011	0,00013	63	0,00933	0,02236
13	0,00013	0,00016	64	0,01006	0,02389
14	0,00016	0,00022	65	0,01083	0,02549
15	0,00018	0,00033	66	0,01166	0,02717
16	0,00021	0,00047	67	0,01255	0,02896
17	0,00023	0,00064	68	0,01353	0,03088
18	0,00024	0,00080	69	0,01464	0,03298
19	0,00024	0,00091	70	0,01591	0,03529
20	0,00024	0,00097	71	0,01740	0,03785
21	0,00023	0,00099	72	0,01914	0,04072
22	0,00023	0,00100	73	0,02121	0,04394
23	0,00023	0,00102	74	0,02366	0,04754
24	0,00022	0,00106	75	0,02655	0,05157
25	0,00022	0,00109	76	0,02994	0,05604
26	0,00022	0,00111	77	0,03387	0,06098
27	0,00024	0,00111	78	0,03837	0,06641
28	0,00027	0,00112	79	0,04348	0,07234
29	0,00031	0,00114	80	0,04921	0,07877
30	0,00033	0,00120	81	0,05555	0,08570
31	0,00036	0,00127	82	0,06253	0,09316
32	0,00039	0,00136	83	0,07014	0,10115
33	0,00043	0,00148	84	0,07840	0,10970
34	0,00047	0,00162	85	0,08733	0,11883
35	0,00053	0,00178	86	0,09698	0,12859
36	0,00058	0,00196	87	0,10737	0,13901

Prawdopodobieństwo zgonu roczne					
Wiek	kobieta	mężczyzna	Wiek	kobieta	mężczyzna
37	0,00065	0,00216	88	0,11856	0,15012
38	0,00073	0,00238	89	0,13062	0,16199
39	0,00082	0,00261	90	0,14352	0,17458
40	0,00091	0,00287	91	0,15752	0,18808
41	0,00103	0,00316	92	0,17245	0,20235
42	0,00115	0,00348	93	0,18830	0,21739
43	0,00129	0,00384	94	0,20508	0,23320
44	0,00145	0,00425	95	0,22278	0,24977
45	0,00164	0,00470	96	0,24138	0,26709
46	0,00185	0,00521	97	0,26086	0,28515
47	0,00208	0,00578	98	0,28120	0,30392
48	0,00233	0,00640	99	0,30236	0,32337
49	0,00261	0,00708	100	0,32429	0,34347
50	0,00291	0,00781	-	-	-

Tabela sporządzona na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego: Tablice trwania życia 1990-2012. [28]

#### 8.14. Wzrost w populacji polskiej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

Tabela 46  
Wzrost w populacji Polskiej według płci i przedziałów wiekowych (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

Wiek	wzrost [cm]	
	dziewczeta/kobiety	chłopcy/mężczyźni
0	69	70
1	85	86
2	94	96
3	105	104
4	110	110
5	117	116
6	123	123
7	129	128
8	131	134
9	137	139
10	144	144
11	149	149
12	155	155
13	159	161
14	162	168
15-19	163	176
20-29	166	177
30-39	166	180
40-49	165	178



Wiek	wzrost [cm]	
	dziewczeta/kobiety	chłopcy/mężczyźni
50-59	164	176
60-69	162	175
70-79	162	173
80 i więcej	161	172

Tabela sporządzona na podstawie opracowań Głównego Urzędu Statystycznego [53, 54].

### 8.15. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [1] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 37 127 PLN [31].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 111 381 PLN/QALY (3 x 37 127 PLN).

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w POChP według klasyfikacji GOLD .....	15
Tabela 2. Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań w populacji chorych na POChP ( <i>Solari 1981, Charoenpan 1990</i> ).....	18
Tabela 3. Wyniki dotyczące skuteczności w populacji chorych na POChP ( <i>Solari 1981, Charoenpan 1990</i> ).....	19
Tabela 4 Współczynniki regresji pozwalającej wyznaczyć wartość FEV <sub>1</sub> należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej.....	21
Tabela 5 Kwartalne prawdopodobieństwo zgonu z powodu POChP .....	21
Tabela 6 Opakowania jednostkowe produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy .....	25
Tabela 7 Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N: cena detaliczna, limit finansowania, poziom odpłatności, kwota refundacji oraz wielkość dopłaty świadczeniobiorcy .....	26
Tabela 8. Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia populacja chorych na POChP .....	28
Tabela 9. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, w populacji chorych na POChP.....	30
Tabela 10 Zestawienie szczegółowych wyników zdrowotnych w podziale na stany modelu dla populacji chorych na POChP w analizie podstawowej.....	33
Tabela 11 Wyniki analizy podstawowej dla populacji chorych na POChP.....	34
Tabela 12 Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla populacji chorych na POChP .....	36
Tabela 13. Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby według <i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i> .....	39
Tabela 14. Klasyfikacja kliniczna astmy ze względu na stopień ciężkości.....	39
Tabela 15. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w analizie klinicznej .....	40
Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań w populacji chorych na astmę ( <i>Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994, Jędrys 1994</i> ) .....	45
Tabela 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań w populacji chorych na astmę, przyjęta w modelu.....	47
Tabela 18. Zaprezentowane w analizie klinicznej wyniki dotyczące skuteczności w zakresie FEV <sub>1</sub> w populacji chorych na astmę ( <i>Salatova 1987, Salat 1987, Rutkowski 1994</i> ) .....	48
Tabela 19. Przyjęte w modelu wyniki dotyczące skuteczności w populacji chorych na astmę, .....	48
Tabela 20 Współczynniki regresji pozwalającej wyznaczyć wartość FEV <sub>1</sub> należną w zależności od płci, wieku i wzrostu, w populacji zdrowej .....	49
Tabela 21. Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia populacja chorych na astmę .....	54
Tabela 22. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności, w populacji chorych na astmę.....	55
Tabela 23 Zestawienie szczegółowych wyników zdrowotnych w podziale na stany modelu dla populacji chorych na astmę w analizie podstawowej.....	58
Tabela 24 Wyniki analizy podstawowej dla populacji chorych na astmę.....	59

Tabela 25 Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla populacji chorych na astmę.....	61
Tabela 26 Zestawienie rocznych kosztów stosowania produktów leczniczych Berodual® N i Berodual®, przypadających na jednego pacjenta .....	62
Tabela 27. Strategia wyszukiwania PubMed; analizy ekonomiczne – FEN/IPR <sub>aero</sub> [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.] .....	63
Tabela 28. Strategia wyszukiwania Embase; analizy ekonomiczne – FEN/IPR <sub>aero</sub> [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.] .....	63
Tabela 29. Strategia wyszukiwania Cochrane ; analizy ekonomiczne - FEN/IPR <sub>aero</sub> [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.] .....	64
Tabela 30. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dla ocenianej interwencji w elektronicznej bazie danych CRD i serwisach internetowych: analizy ekonomiczne - NICE, SBU, NCHTA, CADATH, AHQR, EMA, FDA, INAHTA, URPL [data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2014 r.] .....	64
Tabela 31. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania FEN/IPR <sub>aero</sub> .....	67
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	68
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	68
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie CRD; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	69
Tabela 35. Wyniki wyszukiwania CEAR; użyteczności u chorych na POChP [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	69
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	73
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	73
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie CRD; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	74
Tabela 39. Wyniki wyszukiwania CEAR; użyteczności u chorych na astmę [data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2014 r.] .....	74
Tabela 40. Informacje dotyczące warunków refundacji produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.) .....	79
Tabela 41. Wyznaczenie poziomu odpłatności za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Berodual® N .....	81
Tabela 42 Koszty w przeliczeniu na DDD refundowanych leków (nie złożonych) zawierających ipratropium oraz fenoterol.....	84
Tabela 43. Dzienna dawka (DDD) dla substancji fenoterol oraz ipratropium .....	85
Tabela 44. Kalkulacja kosztów produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 w przeliczeniu na DDD .....	86
Tabela 45 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (według danych Głównego Urzędu Statystycznego).....	87
Tabela 46 Wzrost w populacji Polskiej według płci i przedziałów wiekowych (dane Głównego Urzędu Statystycznego).....	88

## 10. SPIS WYKRESÓW

<b>Wykres 1 Kwota refundacji oraz dopłata świadczeniobiorcy za DDD produktu leczniczego Berodual® N oraz produktów leczniczych z grupy limitowej 201.1 w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym .....</b>	<b>27</b>
<b>Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interwencji wnioskowanej (FEN/IPR<sub>aero</sub>).....</b>	<b>66</b>
<b>Wykres 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności dla chorych na POChP .....</b>	<b>72</b>
<b>Wykres 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności u chorych na astmę.....</b>	<b>77</b>

## 11. 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](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf), data dostępu 2014-09-02.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Berodual® N. Materiały udostępnione przez podmiot odpowiedzialny.
6. ██████████ Analiza efektywności klinicznej fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci areozolu do inhalacji (Berodual® N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, 2014. Praca niepublikowana.
7. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Berodual®. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Berodual® roztw\\_05mg\\_025mg\\_ml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Berodual%20roztw_05mg_025mg_ml.pdf), data dostępu 2014-09-02.
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. [http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf\\_file/0006/4758/dzumzobw\\_leki\\_29122011.pdf](http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0006/4758/dzumzobw_leki_29122011.pdf), data dostępu 2014-09-02.
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie uzupełnienia wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. [http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf\\_file/0006/4758/dzumzobw\\_leki\\_29122011.pdf](http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0006/4758/dzumzobw_leki_29122011.pdf), data dostępu 2014-09-02.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64), <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r.>, data dostępu 2014-09-02.
11. Ministerstwo Zdrowia. Podstawy limitu (apteka). Opracowanie dołączone do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. [http://www.mz.gov.pl/data/assets/excel\\_doc/0015/22164/Podstawy-limitu-apteka.xls](http://www.mz.gov.pl/data/assets/excel_doc/0015/22164/Podstawy-limitu-apteka.xls), data dostępu 2014-09-02.
12. Główny Urząd Statystyczny. Stan i struktura ludności, stan w dniu 31 XII 2013 r. [http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2013\\_00\\_05.zip&sys=lud](http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2013_00_05.zip&sys=lud), data dostępu 2014-09-02.

13. Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia. Informator o lekach. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (hasło wyszukiwania „Berodual® N”), data dostępu 2014-09-02.
14. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz. U. 2013 poz. 1074.
15. 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.
16. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenSummary\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenSummary_1.pdf) (stan na: lipiec 2014).
17. <http://portal.abczdrowie.pl/astma-oskrzelowa> (stan na: lipiec 2014).
18. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/OT-266\\_Alvesco\\_cyklezonid.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/OT-266_Alvesco_cyklezonid.pdf) (stan na: lipiec 2014).
19. Kuna P. Astma oskrzelowa – epidemiologia, patofizjologia, klinika. *Przew Lek* 2002, 5,4:22-31.
20. [http://ecap.pl/pdf/ECAP\\_wstep\\_pl.pdf](http://ecap.pl/pdf/ECAP_wstep_pl.pdf) (stan na: lipiec 2014 rok).
21. Liebhart J, Małolepszy J, Wojtyniak B i wsp. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):367-74.
22. Antczak A. Wielka Interna Pulmonologia część II. *Medical Tribune Polska*, str. 129-186. [dostęp do wersji drukowanej].
23. Antonicelli L, Bucca C, Neri M. *Asthma severity and medical resource utilization*. *Eur Respir J* 2004; 23: 723-729.
24. Główny Urząd Statystyczny, Stan zdrowia ludności w 2009 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie-opieka-spoeczna/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>, data dostępu 2014-07-17.
25. ██████████ Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Produkt leczniczy Berodual® N (fenoterol + ipratropium) stosowany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc). Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, październik 2014 r. Praca niepublikowana
26. Yagudina R, Kulikov A, Chuchalin AG, Belevsky A, Demko IV, Lomakin A, Shchurov D. THE IMPACT OF REGIONAL DATA ON COST-EFFECTIVENESS RESULTS OF SALMETER-OL/FLUTICASON PROPRIONATE (SAL/FP) FENOTEROL/IPRATROPIUM BROMIDE (FEN/IB) VERSUS FEN/IB ONLY IN COPD TREATMENT. *VALUE IN HEALTH* 14 (2011) A233-A510 (A949;PRS37). Dostęp online: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS109830151102986X.pdf>, data dostępu 2014-9-10.
27. Charoenpan P., Kiatboonsri S., Uswanopakhun P., Vongvivat K., Sulaimanee P. The effects of inhaled ipratropium bromide, fenoterol and their combination in COPD patients. *Chot-maihet.thangphaet.[Journal of the Medical Association of Thailand]*; 73; 91-95; 1990 .
28. Solari G. Acute bronchodilator effect of a synthetic anticholinergic compound, ipratropium bromide, of a beta 2 sympathomimetic agent, fenoterol, and of their combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis*; 70; 45; 2013-2019; 1981.
29. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2012. [http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=POZ\\_lifetables1990-2012.zip&sys=trwanie](http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=POZ_lifetables1990-2012.zip&sys=trwanie), data dostępu 2014-05-21.
30. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.

31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_14807\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm), data dostępu 2013-12-11.
32. 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> (stan na: maj 2014r.).
33. Rutten-van Mólken M, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling 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) 8: 123-135.
34. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala J, Masa F, Vereá H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. May 2004; 59(5): 387-395.
35. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J*, 2004 Mar; 23(3): 456-63.
36. Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, Peters L, Neidhardt K, Gantner T. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med*. 2011 Nov; 105(11): 1635-47.
37. 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.
38. Rutkowski R, Kazberuk M, Siergiejko Z, Chyrek BS. Effect of fenoterol, ipratropium bromide and combination drug-berodual-on selected clinical parameters and lung function in patients with asthma. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1994; 62; 358-364.
39. Salat D., Palecek D., Salatova V. Bronchodilating effects of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics. *Acta Physiol Hung.*; 70; 2-3; 219-221; 1987.
40. Salatova V., Salat D., Palecek D. Protective effect of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics. *Acta Physiologica Hungarica*; 70; 2-3; 215-217; 1987.
41. Jedryś U., Kurzawa R., Haluszka J., Smieszek J., Doniec Z., Willim G. Evaluation of the bronchodilatory activity of berodural in comparison to fenoterol and ipratropium bromide in children suffering from bronchial asthma. *Pneumonologia i Alergologia Polska*; 62; 11-12; 615-622; 1994.
42. Gajewski P, Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; [dostęp do wersji drukowanej]*.
43. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Pocket\\_April20\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_April20_1.pdf) (stan na: lipiec 2014).
44. Asthma Control in General Practice Adapted from the GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2nd Edition, 2012. [https://www.asthma.ie/sites/default/files/files/document\\_bank/2013/Aug/Asthma-Control-General-Practice-Guidelines-2012.pdf](https://www.asthma.ie/sites/default/files/files/document_bank/2013/Aug/Asthma-Control-General-Practice-Guidelines-2012.pdf)
45. Yawn BP. Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients. *Prim Care Respir J*. 2008 Sep;17(3):138-47. doi: 10.3132/pcrj.2008.00004.
46. Szende A, Svensson K, Stahl E, Meszaros A, Berta GY. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics* 2004;22(8):537-47.
47. Wasserfallen J-B, Gold K, Schulman KA, Baraniuk JN. Item responsiveness of a rhinitis and asthma symptom score during a pollen season. *Journal of Asthma* 1999;36(5):459-65.
48. Greiner W, Graf von der Schulenberg JM, Bergmann KC. Quality of life of adult asthma patients. *Pneumologie* 1999;53(6):283-8.

49. Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med.* 2008 Apr;102(4):519-36. doi: 10.1016/j.rmed.2007.11.016. Epub 2008 Jan 3.
50. Berg J, Lindgren P. Economic evaluation of FE(NO) measurement in diagnosis and 1-year management of asthma in Germany. *Respir Med.* 2008 Feb;102(2):219-31. Epub 2007 Oct 29.
51. Toshitaka T, Ikai H, Imanaka Y. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Asthma in Japan and the Value of Responder Prediction Methods Based on a Multi-national Trial. *Value in Health Regional Issues.* Volume 2, Issue 1, May 2013, Pages 29–36.
52. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ.* Apr 22, 1989; 298(6680): 1068–1070.
53. GŁÓWNY URZĄD STATYSTYCZNY URZĄD. STATYSTYCZNY W KRAKOWIE. Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. *Studia i analizy statystyczne.* Kraków 2011. ISBN 978-83-7403-212-4.
54. GŁÓWNY URZĄD STATYSTYCZNY. Stan zdrowia ludności polski w 2009 r. Warszawa 2011. ISBN 978-83-7027-468-9.
55. Gore CJ, Crockett AJ, Pederson DG, Booth ML, Bauman A, Owen N. Spirometric standards for healthy adult lifetime nonsmokers in Australia. *Eur Respir J.* 1995 May;8(5):773-82.
56. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax.* 1996 Mar;51(3):277-83.
57. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan;159(1):179-87.
58. Gutierrez C, Ghezzeo RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, McCarthy DS, Morse JL, Zamel N. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Can Respir J.* 2004 Sep;11(6):414-24.
59. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, Rosenthal M, Corey M, Lebecque P, Cole TJ. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Feb 1;177(3):253-60. Epub 2007 Nov 15.
60. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman K, Cowie R, FitzGerald MJ, Aaron S, Marciniuk DD, Maltais F, O'Donnell DE, Goldstein R, Sin D; LHCE study investigators. Canadian prediction equations of spirometric lung function for Caucasian adults 20 to 90 years of age: results from the Canadian Obstructive Lung Disease (COLD) study and the Lung Health Canadian Environment (LHCE) study. *Can Respir J.* 2011 Nov-Dec;18(6):321-6.
61. Roszkowski-Śliż K. Ocena sytuacji stanu obecnego i perspektywy rozwoju specjalizacji w dziedzinie chorób płuc.  
[http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/7684/46\\_choroby\\_pluc\\_13072011.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0007/7684/46_choroby_pluc_13072011.pdf), data dostępu 07.10.2014 r.
62. Gajewski P, Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; [dostęp do wersji drukowanej].*