



Instytut
Arcana



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



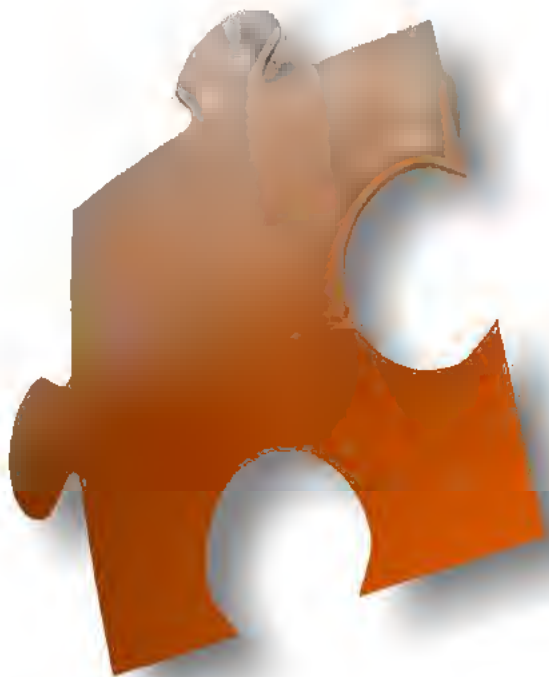
Instytut
Arcana



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



Kraków 2015



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

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

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

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	7
3. STRESZCZENIE	9
4. ANALIZA EKONOMICZNA	12
4.1. Cel analizy	12
4.2. Problem zdrowotny	12
4.2.1. POChP – definicja choroby	12
4.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP.....	12
4.2.3. Rozpoznanie POChP	12
4.2.4. Obraz kliniczny POChP	13
4.2.5. Ocena stopnia zaawansowania POChP	17
4.2.6. Rokowanie, naturalny przebieg i następstwa POChP	18
4.2.7. Epidemiologia POChP	19
4.2.8. Leczenie POChP	20
4.3. Problem decyzyjny	22
4.3.1. Populacja – populacja chorych na POChP	22
4.3.2. Interwencja	22
4.3.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse® ..	23
4.3.4. Technologia opcjonalna (komparator)	24
4.3.5. Forma prezentacji wyników końcowych.....	25
4.4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo umeklidynium w porównaniu z glikopironium oraz z tiotropium (wyniki analizy klinicznej).....	25
4.4.1. Skuteczność kliniczna	25
4.4.2. Bezpieczeństwo	27
4.5. Metodyka analizy ekonomicznej	28
4.5.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej	28
4.5.2. Technika analityczna	29
4.5.3. Model (dokument elektroniczny, umożliwiającý przeprowadzenie obliczeń) 31	
4.5.4. Perspektywa	31
4.5.5. Horyzont czasowy.....	32
4.5.6. Dyskontowanie	32
4.6. Model decyzyjny	33
4.6.1. Opis i założenia modelu	33
4.6.2. Koszty tiotropium i glikopironium (grupa limitowa 201.2)	33
4.6.3. Koszty umeklidynium.....	34
4.6.4. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania (compliance).....	37
4.7. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	39
4.8. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej	41



4.9. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych	43
4.10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	44
4.11. Analiza wrażliwości	48
4.11.1. Wariant 1: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu (Seebri® Breezhaler®, kod EAN 5909991000882)...	48
4.11.2. Wariant 2: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu (Spiriva®, kod EAN 5909990985128)	50
4.11.3. Wariant 3: <i>compliance</i> 100%	52
4.11.4. Wariant 4: <i>compliance</i> 57%	53
5. WALIDACJA KONWERGENCJI MODELU	55
6. OGRANICZENIA ANALIZY	56
7. Dyskusja i wnioski	57
8. ZAŁĄCZNIK	58
8.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych	58
8.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	63
8.3. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2	66
8.4. DDD dla produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (tiotropium, glikopironium)	67
8.5. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incruse	68
8.6. Udziały w grupie limitowej 201.2, mierzone liczbą zrefundowanych opakowań	71
9. SPIS TABEL	72
10. SPIS WYKRESÓW	74
11. PIŚMIENNICTWO	75

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Data zakończenia analizy: listopad 2015 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax. 12 263 60 38

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

email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
AKLI	aklidynium	odpł.	odpłatność
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych	OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)	PDE4-inh.	inhibitory fosfodiesterazy 4 (ang. <i>phosphodiesterase type 4 inhibitor</i>)
bd	brak danych	pkt	punkt
blist.	blister	PLN	Polski Nowy Złoty
CAT	<i>COPD assessment test</i>	PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)	POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)	QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
CZN	cena zbytu netto	r.	rok
daw.	dawka	Rp	leki wydawane z przepisu lekarza
DDD	definiowana dzienna dawka, (ang. <i>defined daily dose</i>)	Rpz	leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Dz. U.	Dziennik Ustaw	RTG	rentgenogram
EKG	elektrokardiogram	SABA	Krótko działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting β_2 Agonist</i>)
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>)	SAMA	Krótko działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)	SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy	SEM	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error of the Mean</i>)
GOLD	<i>Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease</i>	SGRQ	skala jakości życia wg kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego (ang. <i>Saint George's Hospital Respiratory Questionnaire</i>)
GUS	<i>Główny Urząd Statystyczny</i>	str.	strona
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)	TDI	chwilowy wskaźnik duszności (ang. <i>Transition Dyspnea Index</i>)
l	litr	TKRW	tomografia komputerowa, wysokiej rozdzielczości
LABA	Długo działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)	UCZ	Urzędowa cena zbytu
LAMA	Długo działający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)	uLABA	ultradługo-działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego
ln	logarytm naturalny	UMEC	Umeklidynium
mg	miligram	ust.	ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)



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

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony; UMEC) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP).

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

Metodyka

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

Wnioskowane jest włączenie produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2, przy cenie zbytu netto [REDAKTOWANE] i poziomie odpłatności 30% do wysokości limitu finansowania.

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

W analizie klinicznej wykazano, że UMEC jest porównywalnie skuteczne i bezpieczne w porównaniu do refundowanych technologii opcjonalnych (tiotropium, TIO; glikopironium, GLY).

W związku z porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów.

Na analizę ekonomiczną składały się:

- zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych (UMEC, GLY, TIO) w przyjętym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta;
- analiza minimalizacji kosztów, tj. oszacowanie kosztu inkrementalnego, będącego różnicą pomiędzy kosztami technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta; przeprowadzono dwie analizy minimalizacji kosztów: UMEC vs GLY oraz UMEC vs TIO;

- analiza progowa, tj. oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej (UMEC), przy której koszt inkrementalny, jest równy zero;

- analiza wrażliwości, tj. oszacowanie kosztu inkrementalnego oraz progowej ceny zbytu netto przy zdefiniowanych zakresach wartości danych wejściowych do analizy ekonomicznej; uwzględniono alternatywne założenia odnośnie przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania (współczynnik *compliance*) oraz założenia dotyczące podstawy limitu finansowania w grupie limitowej 201.2;

- dokument elektroniczny (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®), umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

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

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

Przyjęto roczny horyzont czasowy.

W związku z krótkim horyzontem czasowym nie uwzględniono dyskontowania.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono 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 oraz zgodnie z Wytycznymi AOTMIT.

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla UMEC w porównaniu z GLY i TIO

Technologia medyczna	Perspektywa.NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	Koszt roczny [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa, cena zbytu netto leku Incrusse [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto leku Incrusse [PLN]
Umeklidynium						
Incruse (30 dawek 62,5 µg + inhalator) odpł. 30%	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Glikopironium						
Seebri Breezhaler (30 kaps. 44 µg + 1 inhalator) odpł. 30%	1 148,64	████████	████████	1 640,86	████████	████████
Tiotropium						
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. 30%	1 184,00	████████	████████	1 691,50	████████	████████
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. 30%	1 184,00	████████	████████	1 759,11	████████	████████
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. ryczałt	1 653,01	████████	████████	1 691,50	████████	████████
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. ryczałt	1 653,01	████████	████████	1 759,11	████████	████████
Incruse vs grupy leków z grupy 201.2 w postaci proszku do inhalacji (vs koszt ważony udziałami w rynku)						
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. 30%	1 184,00	████████	████████	1 699,84	████████	████████
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. ryczałt	1 653,01	████████	████████	1 697,89	████████	████████
Średni, ważony koszt tiotropium (Spiriva)	1 513,75	████████	████████	1 698,47	████████	████████
Średni, ważony koszt leków z grupy limitowej 201.2: o odpł. 30% (Spiriva; Seebri Breezhaler)	1 174,26	████████	████████	1 683,59	████████	████████
Średni, ważony koszt leku z grupy limitowej 201.2 (Spiriva; Seebri Breezhaler)	1 476,71	████████	████████	1 692,62	████████	████████

¹ koszt ważony udziałami produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzonymi prognozowaną w BIA liczbą zrefundowanych opakowań na 2015 r. [18] (udziały przedstawiono w Załączniku, Tabela 35, str. 71);

W porównaniu do GLY szacowany roczny koszt UMEC jest wyższy o ██████████ z perspektywy NFZ oraz o ██████████ z perspektywy NFZ+pacjent. Różnica w koszcie rocznym wynika z różnic w cenach zbytu netto (GLY: 107,25 PLN, ██████████), składających się na różnice w cenach detalicznych i kwotach refundacji.

██████████ Roczny koszt UMEC jest z perspektywy NFZ niższy o ██████████ w porównaniu z analogicznym kosztem

produktów leczniczych Spiriva® z kategorią odpłatności „ryczałt”; ██████████

Z perspektywy NFZ+pacjent ██████████

██████████ W porównaniu z produktem leczniczym Spiriva® w opakowaniu zawierającym 30 kapsulek + Handihaler, roczny koszt UMEC jest niższy ██████████; różnica wynika z różnic w cenach detalicznych.

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki uzyskane w wariancie 1. analizy wrażliwości (podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu, Seebri® Breezhaler®, kod EAN 5909991000882) nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej w porównaniu z TIO oraz w porównaniu do kosztu ważonego leków z grupy limitowej 201.2. [REDACTED]

Wyniki uzyskane w wariancie 2. analizy wrażliwości (podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu, Spiriva®,

kod EAN 5909990985128) nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej w porównaniu z GLY oraz w porównaniu do kosztu ważonego leków z grupy limitowej 201.2. Dla porównania z TIO z perspektywy NFZ stwierdzono dodatkowe oszczędności (porównanie z Spiriva® 30 kaps. 18 µg + Handihaler). Z perspektywy NFZ+pacjent nie stwierdzono zmian we wnioskach jakościowych w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

Wyniki uzyskane przy alternatywnych wartościach *compliance* nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej.

Wnioski z analizy ekonomicznej

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Incruse® wiąże się z potencjalną redukcją kosztów płatnika publicznego przy braku różnic w wynikach zdrowotnych w porównaniu do całej grupy aktualnie refundowanych jednoskładnikowych produktów leczniczych zawierających LAMA w postaci proszku do inhalacji.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Incruse® zwiększy liczbę refundowanych opcji terapeutycznych u chorych na POChP, kwalifikujących

się do stosowania długo-działających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA).

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Incruse® (umeclidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

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

4.2. Problem zdrowotny

4.2.1. POChP – definicja choroby

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

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

4.2.2. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych (zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i narażenie zawodowe, palenie tytoniu) i osobniczych (czynniki genetyczne) [12,13]. Niemniej nie wszystkie osoby o podobnym narażeniu na szkodliwe czynniki środowiskowe i/lub dym tytoniowy zachorują na POChP w ciągu życia. Zależy to od czynników genetycznych, jak również prawdopodobnie od długości życia [12].

4.2.3. Rozpoznanie POChP

Postępowanie diagnostyczne

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

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

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań czynnościowych (spirometria, pletyzmografia, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach czy zmniejszenie tolerancji wysiłku na podstawie testu 6-minutowego marszu), badań obrazowych (RTG klatki piersiowej, TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, pulsoksymetria oraz gazometria krwi tętniczej, posiew plwocin w sytuacjach jego ropnego charakteru, badania w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny) oraz innych badań (echokardiografia i EKG, które mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby) [12,13].

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

Kryteria rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Podstawę rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stanowi stwierdzenie nieodwracalnej obturacji oskrzeli w oparciu o przeprowadzone badanie spirometryczne po podaniu krótko działającego środka rozkurczowego. Rozpoznanie POChP zostaje potwierdzone przez wartość wskaźnika FEV₁/FVC (ang. *forced expiratory volume in one second / forced vital capacity*):

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

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje różnicowanie z:

- astmą (najczęściej) - różnicowanie może być szczególnie trudne w ciężkich postaciach astmy przebiegających ze stałą obturacją oskrzeli lub bardzo małą odwracalnością po leku rozszerzającym oskrzela oraz u chorych, u których na astmę nakładają się objawy POChP;
- innymi chorobami, np. zastońowa niewydolność serca, rozstrzenie oskrzeli, gruźlica płuc, rak płuc, zarostowe zapalenie oskrzeli, mukowiscydoza;
- innymi przyczynami przewlekłego kaszlu [12,13].

4.2.4. Obraz kliniczny POChP

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

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

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

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

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

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

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

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

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na piętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc wychodząc z domu czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
Suma punktów			
Wynik			

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

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

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

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

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

Tabela 3.
Klasyfikacja zaostrzeń POChP [12]

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

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

Tabela 4.
Ocena ryzyka zaostrzeń [16]

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

* Kategorie POChP według GOLD szerzej opisano w rozdz. 4.2.5

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

4.2.5. Ocena stopnia zaawansowania POChP

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

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

Tabela 5.
Stopnie obturacji [12]

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

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

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

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

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

4.2.6. Rokowanie, naturalny przebieg i następstwa POChP

Rokowanie w POChP

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

Naturalny przebieg choroby

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

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

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

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

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

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

Następstwa POChP

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

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

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

4.2.7. Epidemiologia POChP

Chorobowość

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

Umieralność

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

4.2.8. Leczenie POChP

Zasady ogólne

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

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

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

Leczenie łagodzi objawy choroby, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny ubytek FEV₁. W ten sposób, poprawie ulega jakość życia i spowolnieniu ulega postęp choroby [12].

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

Wytyczne praktyki klinicznej

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

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

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

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

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

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

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

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
A	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (SABA lub SAMA). Można stosować kombinację leków krótko działających (SABA + SAMA) lub jeden z leków długo działających (LAMA lub LABA)
B	<ul style="list-style-type: none"> Począwszy od tej kategorii leczenie objawowe powinno być regularne. Długo działające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótko działające. Zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> cholinolityk długo działający (LAMA) 1 raz na dobę 1 dawka (glikopironium, tiotropium) lub 2 razy na dobę jedna dawka (aklidynium) albo <ul style="list-style-type: none"> β2-agonistę długo działającego (LABA) 2 razy na dobę 1 dawka lub ultra długo działającego (uLABA) 1 raz na dobę 1 dawka. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego. Można zastosować jednocześnie LAMA + LABA lub uLABA. W razie braku dostępności leków długo działających można stosować wziewne leki krótko działające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.
C	<ul style="list-style-type: none"> W tej kategorii choroby zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela i zmniejszających częstość zaostrzeń skuteczniej od innych. Terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub wziewny glikokortykosteroid z LABA. Jeżeli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru). U chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA. Alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długo działające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne.
D	<ul style="list-style-type: none"> Leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest terapia skojarzona: LABA + wziewny glikokortykosteroid lub monoterapia LAMA. Są również dowody na wysoką skuteczność terapii trójlekowej (wGKS + LABA + LAMA) w tej kategorii chorych. Jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długo działających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych GKS oraz roflumilastu. Leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie SABA, SAMA, teofiliny i mukolityków.

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

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

4.3. Problem decyzyjny

4.3.1. Populacja – populacja chorych na POChP

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

4.3.2. Interwencja

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

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

Tabela 9.
Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Incruse®

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

Informacje	Dane
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	-

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

Numer procedury EMA na podstawie [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - All - Authorised_presentations/human/002809/WC500167433.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_-_Authorised_presentations/human/002809/WC500167433.pdf) (data dostępu 04.11.2015 r.)

Kod EAN na podstawie <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30743> (data dostępu 04.11.2015 r.)

4.3.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse®

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

Tabela 10.
Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse®

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

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

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

4.3.4. Technologia opcjonalna (komparator)

Oceniana interwencja, umeklidynium (Incruse®) jest długo działającym, wziewnym antagonistą receptorów muskarynowych (lekiem przeciwcholinergicznym), przeznaczonym do stosowania raz na dobę w leczeniu podtrzymującym polegającym na rozszerzeniu oskrzeli u pacjentów z POChP. Umeklidynium należy do długo działających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA ang. *Long-acting Muscarinic Antagonist*) [6]. Do innych wziewnych, długo działających leków przeciwcholinergicznym (LAMA), aktualnie finansowanych ze środków publicznych, należą: tiotropium (Spiriva®, Spiriva® Respimat®) oraz glikopironium (Seebri® Breezhaler®) [12, 24]. Zarejestrowanym wskazaniem dla powyższych leków jest: podtrzymujące leczenie rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z POChP [6, 21, 22, 23]. Produkty lecznicze Spiriva®, Spiriva® Respimat® oraz Seebri® Breezhaler® tworzą grupę limitową 201.2 *Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe* [24].

Mając na uwadze mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu POChP oraz opinie polskich ekspertów klinicznych, jako komparatory dla ocenianej interwencji wybrano:

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

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

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

Dla produktu leczniczego Incruse® wnioskuje się o objęcie refundacją we wskazaniu: „*We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*”, tj. we wskazaniu (za charakterystyką produktu leczniczego) podtrzymującego leczenia rozszerzającego oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) [6]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, produkt leczniczy Incruse® kwalifikuje się również do stosowania we wskazaniu „*Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową*”. W badaniu klinicznym *Donohue 2014* włączonym do analizy klinicznej u 43% pacjentów wartość wskaźnika FEV1 była niższa od 50% [5], wobec czego stosowanie umeklidynium podawanego w postaci roztworu do inhalacji (co odpowiada produktowi leczniczemu Incruse®) dotyczy również wskazania zacytowanego w niniejszym zdaniu.

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

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].

4.3.5. Forma prezentacji wyników końcowych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, w związku z czym wynikiem końcowym analizy był koszt inkrementalny, tj. różnica w kosztach (generowanych w horyzoncie czasowym analizy) pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi.

4.4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo umeklidynium w porównaniu z glikopironium oraz z tiotropium (wyniki analizy klinicznej)

4.4.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 11 przedstawia wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności przy porównaniu UMEC vs GLY (24-/26-tygodniowy okres leczenia) [5]. Przedstawiono wyniki metaanaliz wyrażone parametrami WMD (średnia ważona różnic, ang. *weighted mean difference*; dotyczy ciągłych punktów końcowych¹) oraz OR (iloraz szans, ang. *odds ratio*; dotyczy dychotomicznych punktów końcowych²) i HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*).

Tabela 11.
Wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności przy porównaniu UMEC vs GLY (24-/26-tygodniowy okres leczenia)

Punkt końcowy	Wynik analizy klinicznej	Informacja o istotności statystycznej wyniku
FEV ₁ trough	WMD = -0,01 (95% CI: -0,05; 0,03)	Różnica nie jest istotna statystycznie
FVC trough	WMD = -0,04 (95% CI: -0, 12; 0,04)	Różnica nie jest istotna statystycznie
nasilenie duszności według wskaźnika TDI	WMD = 0,07 (95% CI: -0,50; 0,64)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie według wskaźnika TDI	OR = 0,99 (95% CI: 0,69; 1,42)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie zaostrzeń POChP	OR = 0,91 (95% CI: 0,50; 1,65)	Różnica nie jest istotna statystycznie
czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP	HR = 0,86 (95% CI: 0,51; 1,45)	Różnica nie jest istotna statystycznie
stosowanie terapii ratunkowej	WMD = 0,03 (95% CI: -0,52; 0,58)	Różnica nie jest istotna statystycznie

¹ do zmiennych ciągłych należą: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich;

² do zmiennych dychotomicznych należą: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

Punkt końcowy	Wynik analizy klinicznej	Informacja o istotności statystycznej wyniku
jakość życia pacjentów według SGRQ	WMD = -1,78 (95% CI: -4,46; 0,90)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie istotnej klinicznie poprawy jakości życia pacjentów wg SGRQ (redukcja ≥ 4 punktów według kwestionariusza SGRQ)	OR = 1,12 (95% CI: 0,76; 1,65)	Różnica nie jest istotna statystycznie

Tabela sporządzona na podstawie wyników analizy klinicznej [5].

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była różnica w średniej końcowej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej przy najniższym stężeniu leku (FEV_1 *trough*) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy UMEC i GLY. W ocenie pozostałych punktów końcowych również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

Tabela 12 przedstawia wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności przy porównaniu UMEC vs TIO (24-tygodniowy okres leczenia) [5].

Tabela 12.
Wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności przy porównaniu UMEC vs TIO (24-tygodniowy okres leczenia)

Punkt końcowy	Wynik analizy klinicznej	Informacja o istotności statystycznej wyniku
FEV_1 <i>trough</i>	WMD = 0,04 (95% CI: -0,003; 0,08)	Różnica nie jest istotna statystycznie
pole pod krzywą $AUC_{(0-6\ h)}$ (FEV_1)	WMD = 0,01 (95% CI: -0,03; 0,05)	Różnica nie jest istotna statystycznie
FEV_1 <i>peak</i>	WMD = 0,0 (95% CI: -0,05; 0,05)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie wzrostu parametru FEV_1 o $\geq 12\%$ i $\geq 0,2$ L w ciągu 0-6 h po podaniu leku	OR = 1,28 (95% CI: 0,90; 1,81)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie wzrostu parametru FEV_1 <i>trough</i> o $\geq 0,1$ L	OR = 1,64 (95% CI: 1,28; 2,10)	Różnica istotna statystycznie na korzyść UMEC
natężonej pojemności życiowej (FVC)	WMD = 0,04 (95% CI: -0,03; 0,11)	Różnica nie jest istotna statystycznie
nasilenie duszności według wskaźnika TDI	WMD = -0,20 (95% CI: -0,81; 0,43)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie istotnej klinicznie odpowiedzi na leczenie wg wskaźnika TDI (zmiana o co najmniej 1 punkt)	OR = 0,83 (95% CI: 0,55; 1,24)	Różnica nie jest istotna statystycznie
nasilenie duszności ocenianych w skali SOBDA	WMD = 0,03 (95% CI: -0,08; 0,14)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie klinicznie istotnej poprawy w zakresie redukcji nasilenia duszności według skali SOBDA	OR = 0,99 (95% CI: 0,64; 1,52)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie zaostrzeń POChP	OR = 1,32 (95% CI: 0,49; 3,55)	Różnica nie jest istotna statystycznie
czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia	HR = 1,29 (95% CI: 0,49; 3,38)	Różnica nie jest istotna statystycznie
jakość życia pacjentów według kwestionariusza SGRQ	WMD = -0,40 (95% CI: -2,80; 2,00)	Różnica nie jest istotna statystycznie

Punkt końcowy	Wynik analizy klinicznej	Informacja o istotności statystycznej wyniku
wystąpienie istotnej klinicznie poprawy jakości życia pacjentów według kwestionariusza SGRQ (redukcja ≥ 4 punktów)	OR = 1,00 (95% CI: 0,71; 1,40)	Różnica nie jest istotna statystycznie
stosowanie terapii ratunkowej	WMD = 0,07 (95% CI: -0,42; 0,56)	Różnica nie jest istotna statystycznie

Tabela sporządzona na podstawie wyników analizy klinicznej [5].

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była różnica w średniej końcowej wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej przy najniższym stężeniu leku (FEV_1 trough) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy UMEC i TIO. W ocenie pozostałych punktów końcowych również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, jedynie w ocenie wystąpienia wzrostu parametru FEV_1 trough o $\geq 0,1$ L stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść UMEC.

4.4.2. Bezpieczeństwo

Tabela 13 przedstawia wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa przy porównaniu UMEC vs GLY (24-/26-tygodniowy okres leczenia) [5].

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa przy porównaniu UMEC vs GLY (24-/26-tygodniowy okres leczenia)

Punkt końcowy	Wynik analizy klinicznej	Informacja o istotności statystycznej wyniku
zgony	OR = 4,62 (95% CI: 0,07; 307,08)	Różnica nie jest istotna statystycznie
utrata pacjentów z badania ogółem	OR = 1,07 (95% CI: 0,69; 1,67)	Różnica nie jest istotna statystycznie
utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	OR = 3,26 (95% CI: 1,26; 8,45)	Różnica istotna statystycznie na korzyść GLY
utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	OR = 1,27 (95% CI: 0,45; 3,62)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych	OR = 2,54 (95% CI: 1,00; 6,40)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem	OR = 1,38 (95% CI: 0,96; 2,00)	Różnica nie jest istotna statystycznie

Tabela sporządzona na podstawie wyników analizy klinicznej [5].

W ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC i GLY. Nie stwierdzono również różnic w ocenie większości pozostałych parametrów bezpieczeństwa (m.in. wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych działań niepożądanych); jedynie w przypadku rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych stwierdzono różnicę istotną statystycznie na korzyść GLY.

Tabela 14 przedstawia wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa przy porównaniu UMEC vs TIO (24-tygodniowy okres leczenia) [5].

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa przy porównaniu UMEC vs TIO (24-tygodniowy okres leczenia)

Punkt końcowy	Wynik analizy klinicznej	Informacja o istotności statystycznej wyniku
zgony	OR = 0,57 (95% CI: 0,08; 4,16)	Różnica nie jest istotna statystycznie
utrata pacjentów z badania ogółem	OR = 1,23 (95% CI: 0,79; 1,90)	Różnica nie jest istotna statystycznie
rezygnacja z powodu działań niepożądanych	OR = 2,08 (95% CI: 0,99; 4,37)	Różnica nie jest istotna statystycznie
rezygnacja z powodu braku skuteczności leczenia	OR = 0,67 (95% CI: 0,30; 1,52)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wyłączenie z badania z powodu naruszenia protokołu	OR = 1,00 (95% CI: 0,23; 4,43)	Różnica nie jest istotna statystycznie
rezygnacja z badania z powodu nieosiągnięcia założonych kryteriów	OR = 1,00 (95% CI: 0,31; 3,20)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wycofanie zgody na udział w badaniu	OR = 1,62 (95% CI: 0,65; 4,04)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie ciężkich działań niepożądanych podczas leczenia	OR = 1,42 (95% CI: 0,48; 4,18)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych po zakończeniu leczenia	OR = 17,79 (95% CI: 0,94; 337,86)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie działań niepożądanych podczas leczenia	OR = 1,19 (95% CI: 0,85; 1,67)	Różnica nie jest istotna statystycznie
wystąpienie działań niepożądanych po leczeniu	OR = 2,63 (95% CI: 0,66; 10,51)	Różnica nie jest istotna statystycznie

Tabela sporządzona na podstawie wyników analizy klinicznej [5].

W ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC i TIO. Nie stwierdzono również różnic w ocenie innych parametrów bezpieczeństwa (m.in. wystąpienie zdarzeń niepożądanych podczas leczenia oraz wystąpienie poważnych działań niepożądanych).

4.5. Metodyka analizy ekonomicznej

4.5.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

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

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

W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki (dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa) uprzednio opracowanej analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [5]. Natomiast analiza kosztów oraz modelowanie zostały przeprowadzone przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

4.5.2. Technika analityczna

W analizie klinicznej przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania umeclidynium (UMEC) z glikopironium (GLY) oraz z tiotropium (TIO) [5]; wyniki analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.4 (str. 25).

W analizie klinicznej wykazano, że UMEC jest technologią medyczną porównywalnie skuteczną (w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego FEV₁ *trough* oraz innych punktów końcowych związanych ze skutecznością) i bezpieczną (w ocenie występowania działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia ogółem) w porównaniu z GLY. Parametr FEV₁ *trough* jest głównym parametrem opisującym czynność płuc oraz pozwalającym ustalić stopień zaawansowania POChP [12, 26] (a co za tym idzie - ustalić schemat leczenia), w związku z czym w analizie ekonomicznej, odzwierciedlającej praktykę kliniczną, należy uwzględnić wyniki analizy klinicznej w ocenie tego parametru; inne parametry, również uwzględniane w ocenie przebiegu POChP, nie determinują w tak znacznym stopniu przebiegu leczenia [12]. Należy również zwrócić uwagę, na brak różnic w ocenie nasilenia duszności (według wskaźnika TDI) oraz jakości życia (według kwestionariusza SGRQ). Brak różnic w ocenie jakości życia jest ważną informacją na etapie wyboru techniki analitycznej: przyjęcie braku różnic w jakości życia, przy jednoczesnym braku różnic w prawdopodobieństwie zgonu, doprowadziłby do braku różnic w efektach zdrowotnych wyrażonych liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), co oznaczałoby w rzeczywistości przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*). W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przyjęto brak różnic w wynikach zdrowotnych, co skutkowało przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów (CMA). W przypadku działań niepożądanych jedyna stwierdzona różnica istotna statystycznie miała miejsce w przypadku rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych (na korzyść GLY). Jednak należy zaznaczyć, że w ocenie rezygnacji z badania ogółem oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UMEC i GLY. W analizie ekonomicznej należałoby uwzględnić rezygnację z leczenia ogółem wliczając tym samym każdą przyczynę rezygnacji (możliwą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej), w związku z czym zasadne byłoby przyjęcie wyników analizy klinicznej dotyczących rezygnacji z badania ogółem (przyjmując, że rezygnacja z badania klinicznego odpowiadałaby rezygnacji z leczenia w ramach analizy ekonomicznej). W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie wyników analizy klinicznej, że zarówno rezygnacja z badania (ogółem) jak i występowanie działań niepożądanych nie są różniące dla UMEC i GLY (brak istotnych statystycznie różnic). Na podstawie przedstawionej powyżej dyskusji wyników analizy klinicznej, techniką analityczną odpowiednią dla porównania UMEC vs GLY jest analiza minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie klinicznej wykazano, że UMEC jest technologią medyczną równie bezpieczną w porównaniu z TIO. W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była różnica w średniej końcowej wartości FEV₁ *trough* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy UMEC i TIO. W ocenie większości pozostałych punktów końcowych również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic; jedynie w ocenie wystąpienia wzrostu parametru FEV₁ *trough* o $\geq 0,1$ L stwierdzono różnicę istotną statystycznie na korzyść UMEC. W analizie ekonomicznej przyjęto brak różnic w średniej zmianie FEV₁ *trough*, jako uśrednionego wyniku zdrowotnego w całej populacji leczonej. Należy zwrócić uwagę, na brak różnic w ocenie nasilenia duszności (według wskaźnika TDI), jakości życia (według kwestionariusza SGRQ) oraz prawdopodobieństwie zgonu. Podobnie jak to miało miejsce w porównaniu UMEC vs GLY, przyjęcie braku różnic w jakości życia, przy jednoczesnym braku różnic w prawdopodobieństwie zgonu, doprowadziłby do braku różnic w efektach zdrowotnych wyrażonych liczbą lat życia skorygowanych o jakość (QALY), co oznaczałoby w rzeczywistości przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA). W związku z powyższym techniką analityczną odpowiednią dla porównania UMEC vs TIO jest analiza minimalizacji kosztów (CMA).

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

- zestawienie wyników zdrowotnych, przeprowadzone w oparciu o wyniki analizy klinicznej [5]; (składowa analizy ekonomicznej zgodna z §5 ust. 2 pkt 1. lit b Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych (UMEC, GLY, TIO) w przyjętym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta; (składowa zgodna z §5 ust. 2 pkt 1. lit a Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- analiza minimalizacji kosztów, tj. oszacowanie kosztu inkrementalnego, będącego różnicą pomiędzy technologiami medycznymi w przyjętym horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta; przeprowadzono dwie analizy minimalizacji kosztów: UMEC vs GLY oraz UME vs TIO; (składowa zgodna z §5 ust. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- analiza progowa, tj. oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej (UMEC), przy której koszt inkrementalny (różnica, o której mowa w §5 ust. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]), jest równa zero;
- analiza wrażliwości, tj. oszacowanie kosztu inkrementalnego oraz progowej ceny zbytu netto przy zdefiniowanych zakresach wartości danych wejściowych do analizy ekonomicznej; (składowa zgodna z §5 ust. 9 oraz §5 ust. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]);
- dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (składowa zgodna z §5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]).

4.5.3. Model (dokument elektroniczny, umożliwiający przeprowadzenie obliczeń)

Dokument elektroniczny, umożliwiający przeprowadzenie obliczeń, został wykonany w oprogramowaniu Microsoft® Office Excel® 2013.

Przewidywane są trzy metody weryfikacji modelu:

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

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania UMEC (*SMC 2014* [7], *PBAC 2014* [10], *Ismaila 2014* [8]). Wyniki walidacji konwergencji przedstawiono w rozdziale 5 (str. 55).

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

4.5.4. Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z dwóch perspektyw ekonomicznych:

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

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

4.5.5. Horyzont czasowy

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

W sytuacji przyjęcia równych wyników zdrowotnych dla porównywanych technologii medycznych (UMEC vs GLY oraz UMEC vs TIO), jedynymi kosztami różniącymi będą koszty tych technologii medycznych (UMEC, GLY, TIO), w związku z czym koszty technologii medycznych (UMEC, GLY, TIO) były jedynymi kosztami uwzględnionymi w analizie ekonomicznej. Ewentualne koszty leczenia doraźnego, leczenia zaostrzeń, działań niepożądanych oraz innych stanów zdrowia wymagających leczenia byłyby identyczne dla każdej z technologii medycznych, w związku z czym koszty te nie wpłynęłyby na wyrażone kosztami inkrementalnymi wyniki analizy ekonomicznej.

W analizie ekonomicznej przyjęto roczny horyzont czasowy; jest to perspektywa czasowa pozwalająca na odzwierciedlenie istotnych różnic w zakresie kosztów. Przyjęcie horyzontu krótszego albo dłuższego nie zmieniłoby wniosków odnośnie wyników analizy ekonomicznej: przy innej długości horyzontu oszczędności/wydatki zostałyby zachowane, zmieniłyby się jedynie wielkości oszczędności/wydatków, tj. koszt inkrementalny uległby jedynie proporcjonalnej zmianie w zależności od skrócenia albo wydłużenia horyzontu czasowego, bez jakiegokolwiek wpływu na wskazanie przez koszt inkrementalny oszczędności albo wydatków (skracając horyzont czasowy oszczędności/wydatki zostałyby jedynie proporcjonalnie zmniejszone, natomiast wydłużając horyzont oszczędności/wydatki zostałyby jedynie proporcjonalnie zwiększone).

Wyniki zdrowotne, niezależnie od horyzontu czasowego będą identyczne dla każdej z tych technologii medycznych, w związku z czym długość horyzontu nie wpływa na wyniki analizy minimalizacji kosztów w zakresie wyników zdrowotnych.

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

4.5.6. Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy na poziomie 1 roku. W związku z krótkim horyzontem nie uwzględniono dyskontowania, przyjmując, że dyskontowanie (wyrażone rocznymi stopami dyskontowymi) ma generalnie miejsce od drugiego roku [3,4].

4.6. Model decyzyjny

4.6.1. Opis i założenia modelu

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty model decyzyjny (w skrószycie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel®), pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów, CMA) w modelu uwzględniono jedynie koszty różniące, którymi były koszty porównywanych technologii medycznych UMEC, GLY oraz TIO.

W modelu ekonomicznym uwzględniono ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za opakowania jednostkowe produktu leczniczego Incruse® oraz refundowanych produktów leczniczych zawierających glikopironium oraz tiotropium. W oparciu o dawkowanie produktów leczniczych (DDD na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz danych WHO) oraz współczynnik *compliance* (odsetek przyjętych zalecanych dawek) oszacowano roczną liczbę zużytych opakowań dla każdego produktu leczniczego, według następującej reguły matematycznej:

$$\text{liczba opakowań jednostkowych zużytych rocznie} = \\ \text{compliance} \times 365,25 \text{ dni w roku} / \text{liczba DDD w opakowaniu jednostkowym}$$

Roczny koszt stosowania danego produktu wyznaczono jako iloczyn liczby opakowań jednostkowych zużytych rocznie oraz kosztu opakowania jednostkowego, według następujących reguł matematycznych (odpowiednio: z perspektywy NFZ oraz z perspektywy NFZ+pacjent):

$$\text{roczna kwota refundacji produktu leczniczego} = \\ \text{liczba opakowań jednostkowych zużytych rocznie} \times \text{kwota refundacji za opakowanie jednostkowe}$$

$$\text{roczny koszt stosowania produktu leczniczego} = \\ \text{liczba opakowań jednostkowych zużytych rocznie} \times \text{cena detaliczna za opakowanie jednostkowe}$$

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- kwota refundacji oraz cena detaliczna produktu leczniczego Incruse®, zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją;
- kwoty refundacji oraz ceny detaliczne refundowanych produktów leczniczych zawierających glikopironium oraz tiotropium, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2, będących technologiami opcjonalnymi względem umeklidynium [24].

4.6.2. Koszty tiotropium i glikopironium (grupa limitowa 201.2)

Tabela 15 przedstawia ceny detaliczne, kwoty refundacji oraz liczby DDD dla opakowań jednostkowych produktów leczniczych zawierających tiotropium i glikopironium, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2. Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra

Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [25] (szczegóły przedstawiono w Załączniku, zobacz Tabela 30, str. 66). Liczbę DDD w opakowaniach jednostkowych oszacowano na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [6,21,22,23] oraz danych WHO (szczegóły przedstawiono w Załączniku, zobacz Tabela 31, str. 67).

Tabela 15.
Ceny detaliczne, kwoty refundacji oraz liczby DDD dla opakowań jednostkowych produktów leczniczych zawierających tiotropium i glikopironium, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2

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

¹ na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [25]; szczegóły przedstawiono w załączniku (Tabela 30, str. 66);

² na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [6, 21, 22, 23] oraz danych WHO; szczegóły obliczeń przedstawiono w załączniku (Tabela 31, str. 67);

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

4.6.3. Koszty umeklidynium

Tabela 16 przedstawia cenę detaliczną, kwotę refundacji oraz liczbę DDD w opakowaniu jednostkowym produktu leczniczego Incruse®, po włączeniu do grupy limitowej 201.2 zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Wnioskowana jest cena zbytu netto produktu leczniczego Incruse® [redacted]

Zgodnie z Ustawą o refundacji wyznaczenie podstawy limitu finansowania, wpływającej na wyznaczenie ceny detalicznej i kwoty refundacji, oparte jest na liczbie zrefundowanych opakowań w obrębie danej grupy limitowej (zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji [1]). Według prognozowanych zmian w liczbie zrefundowanych opakowań po wprowadzeniu produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2, podstawę limitu finansowania wyznaczać będzie produkt leczniczy Spiriva® (opakowanie zawierające 30 kapsulek w blistrze; kod EAN 5909990985111), co oznacza, że podstawa limitu nie ulegnie zmianie w stosunku do sytuacji aktualnej [25] (szczegóły prognozowanych zmian w liczbie zrefundowanych opakowań przedstawiono w analizie wpływu na budżet Pawlik 2015

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

Tabela 16 przedstawia cenę detaliczną, kwotę refundacji oraz liczbę DDD dla opakowania jednostkowego produktu leczniczego Incruse®, po wprowadzeniu do grupy limitowej 201.2. Liczbę DDD w opakowaniu jednostkowym przyjęto w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [6] (na stronie internetowej WHO nie podano DDD dla umeklidynium³).

Tabela 16.
Cena detaliczna, kwota refundacji oraz liczba DDD dla opakowania jednostkowego produktu leczniczego Incruse, po włączeniu do grupy limitowej 201.2

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

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

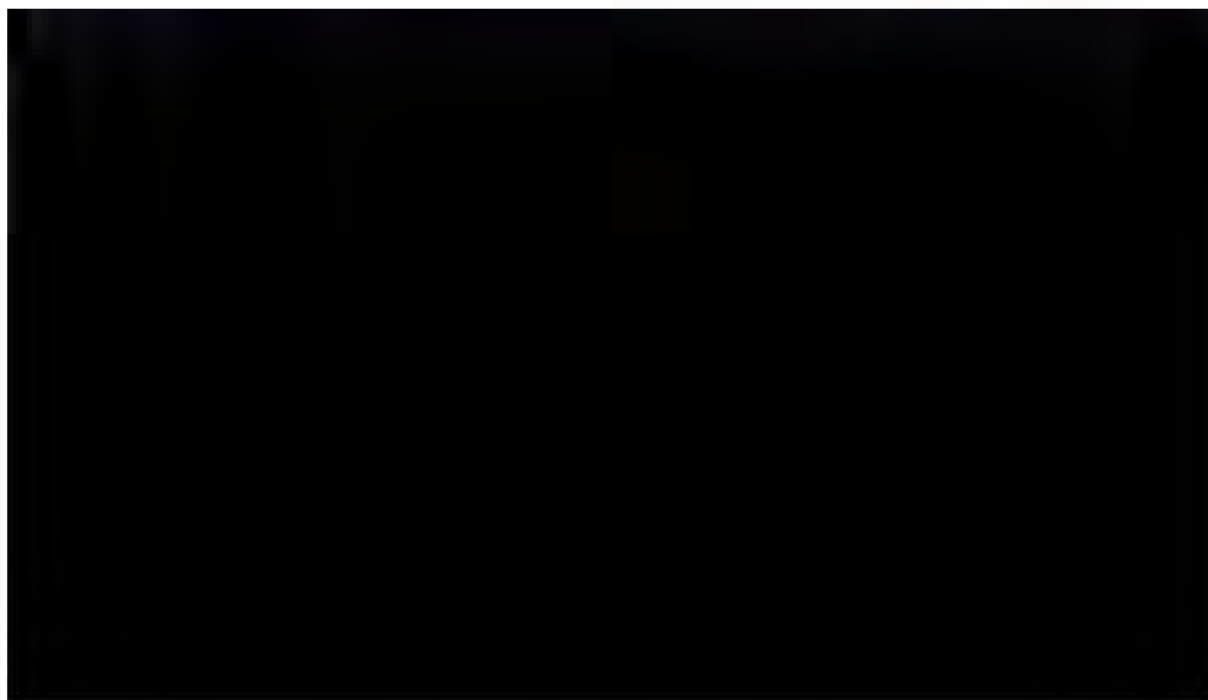
² na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Incruse® [6].

Wykres 1 przedstawia zestawienie cen detalicznych oraz kwot refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2, z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2.

³ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB07, data dostępu 11.02.2015 r.

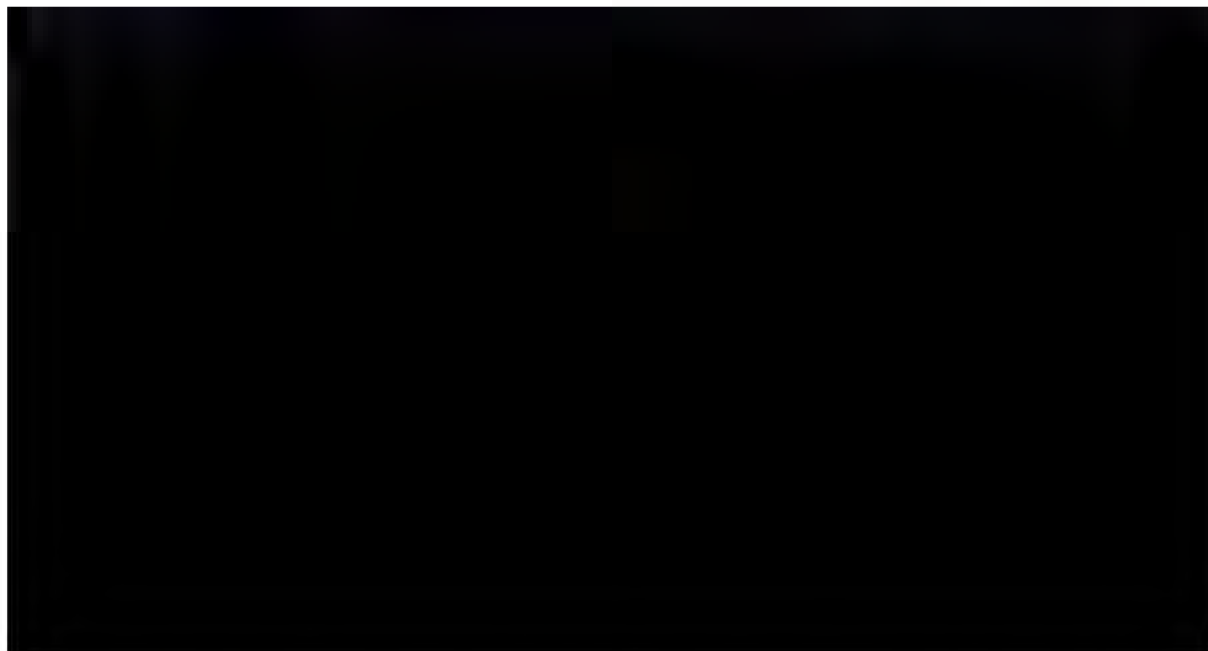


Wykres 1.
Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2 z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2



W celu lepszego zobrazowania wielkości dopłaty pacjenta oraz kwot refundacji, na poniższym wykresie (Wykres 2) przedstawiono kwoty refundacji oraz dopłaty pacjentów za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2, z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2.

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



W podstawowej analizie ekonomicznej przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie produkt leczniczy Spiriva® (opakowanie zawierające 30 kapsulek w blisterze; kod EAN 5909990985111). W analizie wrażliwości rozważano alternatywne warianty dotyczące podstawy limitu:

- podstawę limitu wyznaczać będzie produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu – produkt leczniczy Seebri® Breezhaler® (kod EAN 5909991000882) (cenę przedstawia Tabela 30, str. 66);
- podstawę limitu wyznaczać będzie produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu – produkt leczniczy Spiriva® w opakowaniu zawierającym 30 kapsulek w blisterze + Handihaler (kod EAN 5909990985128) (cenę przedstawia Tabela 30, str. 66).

4.6.4. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania (*compliance*)

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

Do analizy klinicznej włączono dwie publikacje przedstawiające wyniki badań klinicznych w zakresie *compliance* [5]:

- *Donohue 2013* [27]; wartość *compliance* wyniosła 98,8% (wartość łączna dla wszystkich grup pacjentów włączonych do badania, łącznie 1 532 pacjentów); w 24-tygodniowym badaniu RCT porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania UMEC (dawka odmierzona 62,5 µg, co odpowiada dawce dostarczanej 55 µg), UMEC w połączeniu z wilanterolem

(dawka odmierzona 62,5 µg, co odpowiada dawce dostarczonej 55 µg umeklidynium/22 µg wilanterolu w postaci trifenylooctanu), wilanterolu (22 µg wilanterolu w postaci trifenylooctanu) oraz placebo, u dorosłych pacjentów, z umiarkowaną oraz ciężką postacią POChP;

- Church 2014 [28]; wartość *compliance* $\geq 99,3\%$ (wartość średnia nie została podana); w 7-dniowym badaniu RCT, bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo UMEC (UMEC 15,6 µg raz dziennie, UMEC 31,25 µg raz dziennie, UMEC 62,5 µg raz dziennie, UMEC 125 µg raz dziennie, UMEC 15,6 µg dwa razy dziennie, UMEC 31,25 µg dwa razy dziennie) z PL oraz TIO (18 µg raz dziennie) w leczeniu pacjentów z POChP w stopniu zaawansowania od umiarkowanego do ciężkiego; randomizacji poddano 163 pacjentów.

W rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanie się pacjentów do zaleceń dotyczących dawkowania jest uważane za niższe (10-40% pacjentów przestrzega zaleceń) w porównaniu do danych raportowanych w literaturze (40-60% pacjentów przestrzega zaleceń) oraz w porównaniu do badań klinicznych (70-90% pacjentów) [29]. Stosowanie się pacjentów do zaleceń jest powiązane z wieloma czynnikami, m.in. liczbą przyjmowanych leków, współistniejącymi chorobami (przede wszystkim depresja) oraz z subiektywną oceną skuteczności według chorego (w przypadku braku objawów choroby część pacjentów nie przestrzega zaleconego dawkowania) [30, 31].

W bazie Pubmed przeprowadzono szybkie wyszukiwanie przeglądów analizujących dane dotyczące *compliance* w populacji pacjentów z POChP (strategia wyszukiwania: (COPD OR „Chronic Obstructive Pulmonary Disease”) AND (compliance OR adherence) AND (review)). W ramach wyszukiwania odnaleziono aktualne przeglądy Sanduzzi 2014 [29] oraz Bryant 2013 [30]. W przeglądzie Sanduzzi 2014 przytoczono wyniki badań Rolnick 2013 [32] natomiast w przeglądzie Bryant 2013 [30] przytoczono wyniki badania Corden 1997 [33], podające wyniki w zakresie *compliance*.

W badaniu Rolnick 2013 analizowano przestrzeganie zaleconego dawkowania wśród 31 636 chorych z lokalnego elektronicznego systemu obsługującego pacjentów w służbie zdrowia (Midwestern). Wartość *compliance* została wyznaczona w oparciu o informacje z okresu od 1.01.2007 do 31.03.2009, na podstawie danych dotyczących zużycia leków (w badaniu wyznaczono *Medication Possession Ratio*, akronim MPR; MPR określa jaką część czasu pacjent miał dostęp do leku, obliczając MPR np. poprzez zestawienie zaleconego dawkowania z częstością otrzymywania recept uprawniających do wykupu leku). W publikacji podano MPR dla pacjentów z astmą albo POChP (bez chorób współistniejących) przyjmujących tylko jeden lek (1 012 pacjentów): 58% (wartość odczytana z wykresu). [32]

Czterotygodniowe badanie Corden 1997 ukończyło 82 pacjentów (w grupie tej 46% stanowiły kobiety) z POChP. Do badania włączono pacjentów z bazy danych szpitala Guy's Hospital (Londyn) stosujących terapię opierającą się na nebulizacji w warunkach domowych. Dane o *compliance* były gromadzone automatycznie (nebulizator został połączony z elektroniczną bazą danych). Średni wiek wyniósł 64,9 lat (SD=7,65 lat), średnia liczba lat od zdiagnozowania POChP wyniosła 15,9 lat (zakres 1 do 66 lat). Średnia wartość *compliance* wyniosła 57% (SD=34,3%; zakres 0-124%). [33]

Wyniki badań Rolnick 2013 i Corden 1997 okazały się być zbieżne w zakresie *compliance* (57-58%), wskazując, że *compliance* może być niższe niż przytoczone wartości z badań klinicznych



(98,8%-99,3%). Nie można jednoznacznie przeanalizować różnic pomiędzy tymi wartościami, głównie przez fakt, że w publikacjach *Rolnick 2013* i *Corden 1997* nie podano szczegółowych informacji o lekach przyjmowanych przez chorych na POChP (schemat zastosowanego leczenia może mieć wpływ na stosowanie się pacjenta do zaleceń [30]). W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej, w pierwszej kolejności rozważając badania kliniczne włączone do analizy klinicznej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UMEC, TIO i GLY (jako badania, w których wartość *compliance* została wyznaczona przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych), jako wartość podstawową przyjęto wartość *compliance* z publikacji *Donohue 2013* (98,8%); jest to wartość wyznaczona w większej populacji badanej (1 532 pacjentów; w badaniu *Church 2014* badaniu poddano 163 pacjentów). W analizie wrażliwości, przeprowadzono obliczenia (wyznaczając koszt inkrementalny) dla zakresu zmienności: 57% (*Corden 1997*, wartość minimalna z odnalezionych badań analizujących *compliance*) oraz 100% (pełne przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania).

4.7. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Tabela 17 zawiera zestawienie parametrów wejściowych do modelu wraz z uzasadnieniem zakresów zmienności.

Tabela 17.
Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Punkt końcowy	Wartość/zakożenie w analizie podstawowej	Wariant analizy wrażliwości wartość/zakożenie w analizie podstawowej	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
Cena zbytu netto produktu leczniczego Incruse®	■	Nie dotyczy	Wnioskowana cena, ustalona urzędowo
Urzędowe ceny zbytu produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 201.2	Tabela złożona (Tabela 32, str. 68)	Nie dotyczy	Ceny urzędowe
Produkt leczniczy wyznaczający podstawę limitu w grupie limitowej 201.2	Spiriva® (opakowanie zawierające 30 kapsułek w blisterze; kod EAN 5909990985111)	Wariant 1. podstawę limitu wyznaczać będzie produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu – produkt leczniczy Seebri® Breezhaler® (kod EAN 5909991000882) (cenę przedstawia Tabela 30, str. 66) Wariant 2. podstawę limitu wyznaczać będzie najwyższej urzędowej cenie zbytu – produkt leczniczy Spiriva® w opakowaniu zawierającym 30 kapsułek w blisterze + Handihaler (kod EAN 5909990985128) (cenę przedstawia Tabela 30, str. 66)	W analizie podstawowej przyjęto aktualną podstawę limitu w grupie limitowej 201.2 [25]. W analizie wrażliwości przyjęto potencjalną minimalną oraz maksymalną podstawę limitu. Wyznaczenie stanu finansowania w grupie limitowej 201.2 w zależności od wariantu podstawy limitu przedstawiają Tabela 33 (str. 69) oraz Tabela 34 (str. 70).
Compliance	98,8%	Wariant 3. 100% Wariant 4. 57%	W analizie podstawowej, w pierwszej kolejności rozważając badania kliniczne włączone do analizy klinicznej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UMEC, TIO i GLY (jako badania, w których wartość <i>compliance</i> została wyznaczona przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych), przyjęto wartość <i>compliance</i> z publikacji <i>Donohue 2013</i> (98,8%). W analizie wrażliwości, przyjęto zakres zmienności: 57% (<i>Corden 1997</i> , wartość minimalna z odnalezionych badań analizujących <i>compliance</i>) oraz 100% (pełne przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania).
Horyzont czasowy	1 rok	Nie dotyczy	Horyzont pozwolił oszacować istotne różnice w kosztach.
Dawkowanie	1 DDD / doba	Nie dotyczy	Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych oraz DDD wyznaczonymi przez WHO. Zużycie leków uzależnione jest od dawkowania oraz <i>compliance</i> .

4.8. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, wobec przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów w ramach analizy progowej przeprowadzono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Incruse®), przy której koszt inkrementalny (różnica, o której mowa w §5 ust. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]), jest równa zero. Analizę progową przeprowadzono dla każdego kosztu inkrementalnego wyznaczonego w analizie podstawowej i w analizie wrażliwości.

Zgodnie z w §5 ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3], w przypadku gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji⁴, wymagane byłoby aby analiza ekonomiczna zawierała analizę progową, przeprowadzoną w oparciu o ilorazy kosztu i wyników zdrowotnych dla interwencji i opcjonalnej technologii medycznej⁵. Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne (RCT, ang. *Randomized Controlled Trial*) *Donohue 2013* [27], w którym porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania umeklidynium w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo). Zarówno w grupie interwencji (UMEC) jak i w grupie kontrolnej (placebo) dozwolone było stosowanie leczenia doraźnego (*rescue medication*) w postaci salbutamolu (albuterolu), natomiast w czasie trwania badania dozwolone było stosowanie wGKS w stałej dawce ≤ 1000 μg /dzień flutykazonu bądź odpowiednika [27]. Zarówno leki zawierające salbutamol (grupy limitowe 197.1, 197.2 [24]), jak i flutykazon (grupy limitowe 196.0, 200.1, 200.3 [24]) są aktualnie refundowane we wnioskowanym wskazaniu (POChP), w związku z czym należy uznać, że badanie *Donohue 2013* jest randomizowanym badaniem klinicznym, w którym umeklidynium stosowane w połączeniu z leczeniem doraźnym porównano z technologiami medycznymi (leki składające się na leczenie doraźne) aktualnie refundowanymi w POChP. W badaniu *Donohue 2013* wykazano wyższość UMEC (w połączeniu z leczeniem doraźnym) nad leczeniem zastosowanym w grupie kontrolnej (leczenie doraźne) w ocenie istotnych klinicznie punktów końcowych (średnia zmiana wartości *trough* FEV₁, średnia zmiana wartości FEV_{1 peak}) [5,27]. W związku z powyższym należy uznać, że w analizie

⁴ art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji [1]:

„gdy analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

⁵ §5 ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [3]:

„6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.”



klinicznej wykazano wyższość leku nad opcjonalnymi technologiami medycznymi w ramach randomizowanego badania klinicznego, co prowadzi do wniosku, że zapisy art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie mają zastosowania.

4.9. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 18 przedstawia zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (UMEC) oraz porównywanych technologii opcjonalnych (GLY, TIO) w populacji wskazanej we wniosku (POChP), z wyszczególnieniem:

- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;
- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii.

Tabela 18.
Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla technologii medycznych UMEC, TIO, GLY

Parametr	UMEC	GLY	TIO			
			Odpłatność 30%		Odpłatność ryczałtowa	
			Spiriva (30 kaps. 18 µg)	Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler)	Spiriva (30 kaps. 18 µg)	Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler)
Wyniki zdrowotne						
Średnia zmiana FEV ₁ (L) po 24 tygodniach (SD) ¹	0,119 (0,26)	0,119 (0,26)	0,119 (0,26)			
Średnia zmiana FVC (L) po 24 tygodniach (SD) ¹	0,188 (0,42)	0,188 (0,42)	0,188 (0,42)			
Zgony w trakcie 24 tygodni leczenia (% chorych leczonych) ¹	0,72%	0,72%	0,72%			
Koszt roczny z perspektywy NFZ						
Koszty leków [PLN]	██████	1 148,64	1 184,00	1 184,00	1 653,01	1 653,01
Koszt roczny z perspektywy NFZ+pacjent						
Koszty leków [PLN]	██████	1 640,86	1 691,50	1 759,11	1 691,50	1 759,11

¹ na podstawie analizy klinicznej [5]; w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami medycznymi, przyjęto wyniki zdrowotne uzyskane przy zastosowaniu UMEC.

Roczny koszt UMEC oszacowano na ██████ z perspektywy NFZ oraz ██████ z perspektywy NFZ+pacjent. Roczny koszt GLY oszacowano na 1 148,64 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 640,86 PLN z perspektywy NFZ+pacjent. Roczny koszt TIO oszacowano (w zależności od produktu leczniczego zawierającego TIO) na 1 184 PLN do 1 653,01 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 691,50 PLN do 1 759,11 PLN z perspektywy NFZ+pacjent.

4.10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Tabela 19 przedstawia wyniki analizy minimalizacji kosztów dla UMEC w porównaniu z GLY oraz TIO.

Tabela 19.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla UMEC w porównaniu z GLY i TIO

Technologia medyczna	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	Koszt roczny [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa, cena zbytu netto leku Incruse [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]	Progowa cena zbytu netto leku Incruse [PLN]
Umeklidynium						
Incruse (30 dawek 62,5 µg + inhalator) odpł. 30%	■	■	■	■	■	■
Glikopironium						
Seebri Breezhaler (30 kaps. 44 µg + 1 inhalator) odpł. 30%	1 148,64	■	■	1 640,86	■	■
Tiotropium						
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. 30%	1 184,00	■	■	1 691,50	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handi-inhaler) odpł. 30%	1 184,00	■	■	1 759,11	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. ryczałt	1 653,01	■	■	1 691,50	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handi-inhaler) odpł. ryczałt	1 653,01	■	■	1 759,11	■	■
Incruse vs. grupy leków z grupy 201.2 w postaci proszku do inhalacji (vs koszt ważony udziałami w rynku)						
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. 30%	1 184,00	■	■	1 699,84	■	■
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. ryczałt	1 653,01	■	■	1 697,89	■	■
Średni ważony koszt tiotropium (Spiriva)	1 513,75	■	■	1 698,47	■	■
Średni ważony koszt leków z grupy limitowej 201.2 o odpł. 30% (Spiriva, Seebri Breezhaler)	1 174,26	■	■	1 683,59	■	■
Średni ważony koszt leków z grupy limitowej 201.2 (Spiriva, Seebri Breezhaler)	1 476,71	■	■	1 692,62	■	■

¹ koszt ważony udziałami produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzonymi prognozowaną w BIA liczbą zrefundowanych opakowań na 2015 r. [18] (udziały przedstawiono w Załączniku, Tabela 35, str. 71);

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

W porównaniu do GLY szacowany roczny koszt UME jest wyższy o [REDAKTOR] z perspektywy NFZ oraz o [REDAKTOR] z perspektywy NFZ+pacjent. Różnica w koszcie rocznym wynika z różnic w cenach zbytu netto (GLY: 107,25 PLN, UMEC: [REDAKTOR]), przekładających się na różnice w cenach detalicznych i kwotach refundacji.

W porównaniu z TIO [REDAKTOR]
[REDAKTOR]

[REDAKTOR] Roczny koszt UMEC jest z perspektywy NFZ niższy o [REDAKTOR] w porównaniu z analogicznym kosztem produktów leczniczych Spiriva® z kategorią odpłatności „ryczałt”; [REDAKTOR]
[REDAKTOR]

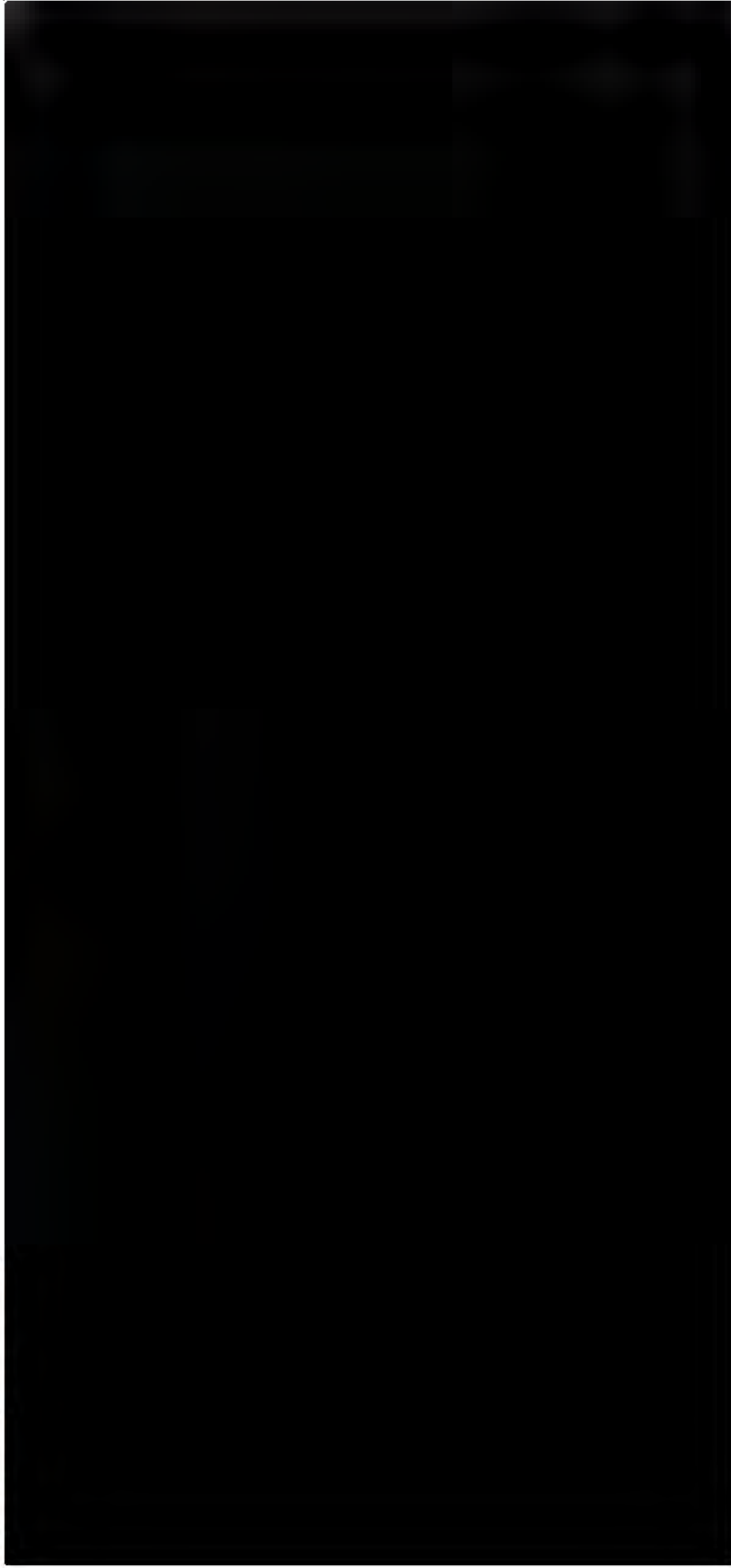
Z perspektywy NFZ+pacjent [REDAKTOR]
[REDAKTOR]

W porównaniu z produktem leczniczym Spiriva® w opakowaniu zawierającym 30 kapsułek + Handi-haler, roczny koszt UMEC jest niższy o [REDAKTOR] różnica wynika z różnic w cenach detalicznych.
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

Wykres 3 (str. 46) oraz Wykres 4 (str. 47) przedstawiają wyniki analizy minimalizacji wyrażone w kosztach inkrementalnych.



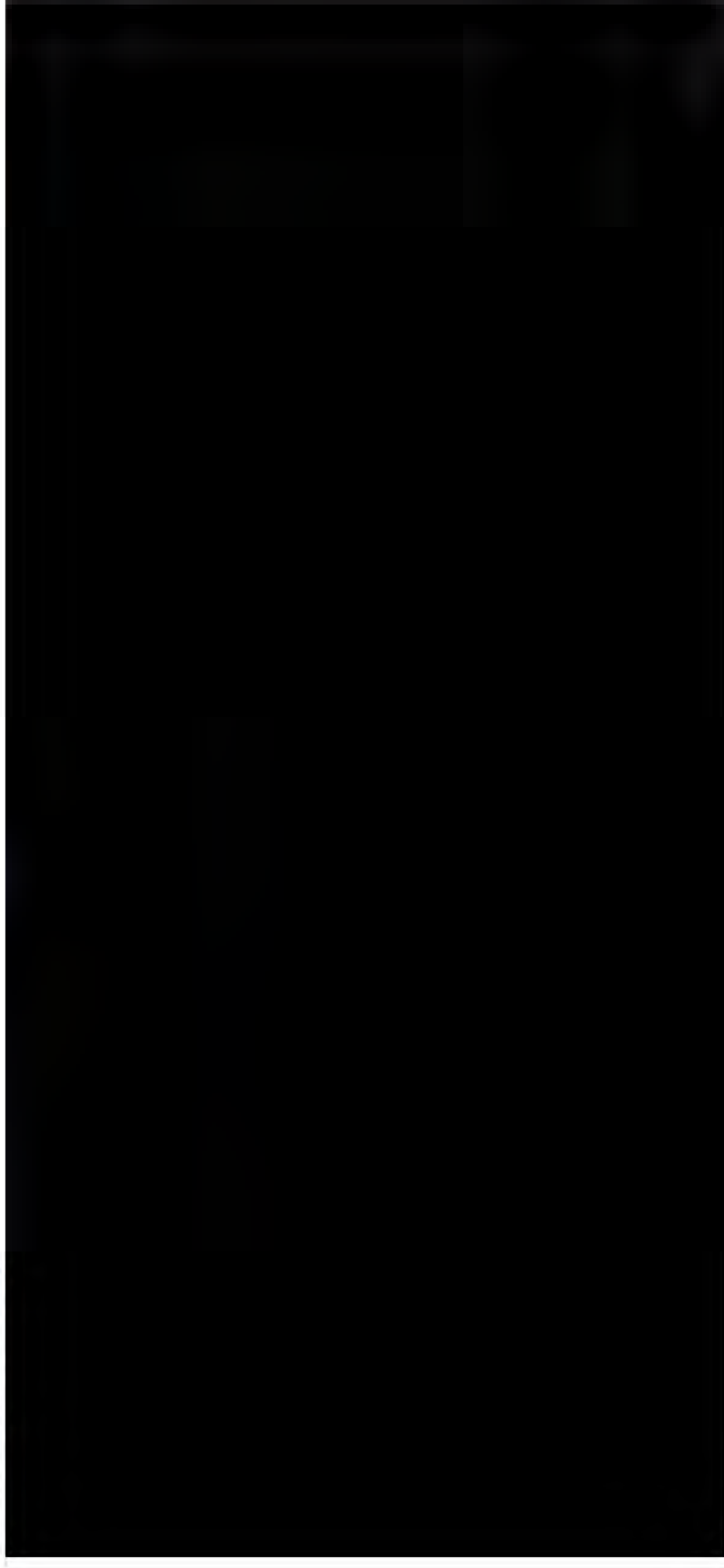
Wykres 3.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ



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



Wykres 4.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ +pacjent



4.11. Analiza wrażliwości

4.11.1. Wariant 1: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu (Seebri® Breezhaler®, kod EAN 5909991000882)

Tabela 20 przedstawia wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 1. (podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu, Seebri® Breezhaler®, kod EAN 5909991000882).

Tabela 20.
Wyniki analizy wrażliwości – wariant 1: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu (Seebri® Breezhaler®, kod EAN 5909991000882)

Technologia medyczna	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto leku Incruse	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto leku Incruse
Umeklidynium						
Incruse (30 dawek 62,5 µg + inhalator) odpł. 30%	■	■	■	■	■	■
Glikopironium						
Seebri Breezhaler (30 kaps. 44 µg + 1 inhalator) odpł. 30%	1 146,84	■	■	1 638,34	■	■
Tiotropium						
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. 30%	1 146,84	■	■	1 688,98	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. 30%	1 146,84	■	■	1 756,58	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. ryczałt	1 599,84	■	■	1 688,98	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. ryczałt	1 599,84	■	■	1 756,58	■	■
Incruse vs grupy leków z grupy 201.2 w postaci proszku do inhalacji (vs koszt ważony udziałami w rynku)¹						
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. 30%	1 146,84	■	■	1 697,31	■	■
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. ryczałt	1 599,84	■	■	1 695,36	■	■
Średni ważony koszt tiotropium (Spiriva)	1 465,33	■	■	1 695,94	■	■
Średni ważony koszt leków z grupy limitowej 201.2	1 146,84	■	■	1 681,06	■	■

Technologia medyczna	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto leku Incruse	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto leku Incruse
o odpł. 30% (Spiriva, Seebri Breezhaler)						
Średni ważony koszt leku z grupy limitowej 201.2 (Spiriva, Seebri Breezhaler)	1 433,02	■	■	1 690,10	■	■

¹ koszt ważony udziałami produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzonymi prognozowaną w BIA liczbą zrefundowanych opakowań na 2015 r. [18] (udziały przedstawiono w Załączniku, Tabela 35, str. 71); w przypadku zmiany podstawy limitu należy oczekiwać, że istotnej zmianie ulegną udziały, jednak w związku z brakiem wiarygodnych przesłanek pozwalających prognozować udziały w wariantcie 1., przyjęto udziały jak w analizie podstawowej; koszty ważne są zatem kosztami orientacyjnymi;

Wyniki uzyskane w wariantcie 1. analizy wrażliwości (podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu, Seebri® Breezhaler®, kod EAN 5909991000882) nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej w porównaniu z TIO oraz w porównaniu do kosztu ważonego leków z grupy limitowej 201.2.

4.11.2. Wariant 2: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu (Spiriva®, kod EAN 5909990985128)

Tabela 21 przedstawia wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. (podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu Spiriva® w opakowaniu zawierającym 30 kapsulek w blistrze + Handihaler).

Tabela 21.
Wyniki analizy wrażliwości – wariant 2: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu (Spiriva® w opakowaniu zawierającym 30 kapsulek w blistrze + Handihaler, kod EAN 5909990985128)

Technologia medyczna	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto leku Incruse	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Progowa cena zbytu netto leku Incruse
Umeklidynium						
Incruse (30 dawek 62,5 µg + inhalator) odpł. 30%	■	■	■	■	■	■
Glikopironium						
Seebri Breezhaler (30 kaps. 44 µg + 1 inhalator) odpł. 30%	1 150,93	■	■	1 644,23	■	■
Tiotropium						
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. 30%	1 186,41	■	■	1 694,87	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. 30%	1 233,68	■	■	1 762,47	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. ryczałt	1 656,38	■	■	1 694,87	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handihaler) odpł. ryczałt	1 723,98	■	■	1 762,47	■	■
Incruse vs grupy leków z grupy 201.2 w postaci proszku do inhalacji (vs koszt ważony udziałami w rynku)¹						
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. 30%	1 192,24	■	■	1 703,20	■	■
Średni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. ryczałt	1 662,76	■	■	1 701,25	■	■
Średni ważony koszt tiotropium (Spiriva)	1 523,05	■	■	1 701,83	■	■
Średni ważony koszt leków z grupy limitowej 201.2 o odpł. 30% (Spiriva, Seebri Breezhaler)	1 180,86	■	■	1 686,96	■	■
Średni ważony koszt leku z grupy limitowej 201.2 (Spiriva, Seebri Breezhaler)	1 485,30	■	■	1 695,99	■	■

¹ koszt ważony udziałami produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzonymi prognozowaną w BIA liczbą zrefundowanych opakowań na 2015 r. [18] (udziały przedstawiono w Załączniku, Tabela 35, str. 71); w przypadku zmiany podstawy limitu należy oczekiwać, że istotniej zmianie ulegną udziały, jednak w związku z brakiem wiarygodnych przesłanek pozwalających prognozować udziały w wariantcie 2., przyjęto udziały jak w analizie podstawowej; koszty ważne są zatem kosztami orientacyjnymi;

[REDACTED]

Z perspektywy NFZ+pacjent nie stwierdzono zmian we wnioskach jakościowych w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

Wyniki uzyskane w wariantcie 2. analizy wrażliwości (podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu, Spiriva®, kod EAN 5909990985128) nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej w porównaniu z GLY oraz w porównaniu do kosztu ważonego leków z grupy limitowej 201.2.

[REDACTED]

4.11.3. Wariant 3: compliance 100%

Tabela 22 przedstawia wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. (compliance 100%).

Tabela 22.
Wyniki analizy wrażliwości – wariant 3: compliance 100%.

Technologia medyczna	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Prognowana cena zbytu netto leku In-cruise	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Prognowana cena zbytu netto leku In-cruise
Umeklidynium						
Incruse (30 dawek 62,5 µg + inhalator) odpł. 30%	■	■	■	■	■	■
Glikopironium						
Seebri Breezhaler (30 kaps. 44 µg + 1 inhalator) odpł. 30%	1 162,59	■	■	1 660,79	■	■
Tiotropium						
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. 30%	1 198,39	■	■	1 712,05	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handi-inhaler) odpł. 30%	1 198,39	■	■	1 780,47	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. ryczałt	1 673,09	■	■	1 712,05	■	■
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handi-inhaler) odpł. ryczałt	1 673,09	■	■	1 780,47	■	■
Incruse vs grupy leków z grupy 201.2 w postaci proszku do inhalacji (vs koszt ważony udziałami w rynku)						
Sredni koszt ważony tiotropium (Spiriva) odpł. 30%	1 198,39	■	■	1 720,48	■	■
Sredni koszt ważony tiotropium (Spiriva) odpł. ryczałt	1 673,09	■	■	1 718,51	■	■
Sredni ważony koszt tiotropium (Spiriva)	1 532,14	■	■	1 719,09	■	■
Sredni ważony koszt leków z grupy limitowej 201.2 o odpł. 30% (Spiriva, Seebri Breezhaler)	1 188,52	■	■	1 704,04	■	■
Sredni ważony koszt leku z grupy limitowej 201.2 (Spiriva, Seebri Breezhaler)	1 494,65	■	■	1 713,18	■	■

¹ koszt ważony udziałami produktami leczniczymi w grupie limitowej 201.2 mierzonymi prognozowaną w BIA liczbą zrefundowanych opakowań na 2015 r. [18] (udziały przedstawiono w Załączniku, Tabela 35, str. 71);

Wyniki uzyskane w wariantcie 3. analizy wrażliwości (compliance 100%) nie odbiegały znacząco od wyników analizy podstawowej.

4.11.4. Wariant 4: compliance 57%

Tabela 23 przedstawia wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. (compliance 57%).

Tabela 23.
Wyniki analizy wrażliwości – wariant 4: compliance 57%

Technologia medyczna	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Prognowana cena zbytu netto leku In-cruise	Koszt roczny	Koszt inkrementalny	Prognowana cena zbytu netto leku In-cruise
Umeklidynium						
Incruse (30 dawek 62,5 µg + inhalator) odpł. 30%	████	████	████	████	████	████
Glikopironium						
Seebri Breezhaler (30 kaps. 44 µg + 1 inhalator) odpł. 30%	662,68	████	████	946,65	████	████
Tiotropium						
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. 30%	683,08	████	████	975,87	████	████
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handi-inhaler) odpł. 30%	683,08	████	████	1 014,87	████	████
Spiriva (30 kaps. 18 µg) odpł. ryczałt	953,66	████	████	975,87	████	████
Spiriva (30 kaps. 18 µg + Handi-inhaler) odpł. ryczałt	953,66	████	████	1 014,87	████	████
Incruse vs grupy leków z grupy 201.2 w postaci proszku do inhalacji (vs koszt ważony udziałami w rynku)						
Sredni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. 30%	683,08	████	████	980,67	████	████
Sredni koszt ważony tiotropium (Spiriva), odpł. ryczałt	953,66	████	████	979,55	████	████
Sredni ważony koszt tiotropium (Spiriva)	873,32	████	████	979,88	████	████
Sredni ważony koszt leków z grupy limitowej 201.2 o odpł. 30% (Spiriva; Seebri Breezhaler)	677,46	████	████	971,30	████	████
Sredni ważony koszt leku z grupy limitowej 201.2 (Spiriva, Seebri Breezhaler)	851,95	████	████	976,51	████	████

¹ koszt ważony udziałami produktami leczniczymi w grupie limitowej 201.2 mierzonymi prognozowaną w BIA liczbą zrefundowanych opakowań na 2015 r. [18] (udziały przedstawiono w Załączniku, Tabela 35, str. 71);



Wyniki uzyskane w wariancie 4. analizy wrażliwości (*compliance* 57%) nie odbiegały istotnie od wyników analizy podstawowej. Oszczędności oraz koszty dodatkowe uległy redukcji, jednak wnioski jakościowe z analizy podstawowej zostały zachowane.

5. WALIDACJA KONWERGENCJI MODELU

Walidacja konwergencji modelu służy porównaniu wyników modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej z wynikami modelowania w innych analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania wnioskowanej technologii medycznej.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium odnaleziono dwie publikacje (*PBAC 2014* [10], *SMC 2014* [7]), będące dokumentami przedstawiającymi wnioski z oceny technologii medycznej umeklidynium (Incruse®) oraz jeden abstrakt konferencyjny (*Ismaila 2014* [8], bez odpowiednika w postaci publikacji pełnotekstowej, zawierającego szczegóły metodyki oraz wyników). Tabela 29 (str. 63) zawiera opis metodyki oraz wyników odnalezionych publikacji (*SMC 2014* [7], *PBAC 2014* [10], *Ismaila 2014* [8]).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w związku z czym nie jest możliwe zestawienie wyników modelowania w zakresie wyników zdrowotnych (wyrażonych np. w latach życia skorygowanych o jakość QALY). W abstrakcie *Ismaila 2014* podano informację, że stosowanie UMEC generuje wyższą liczbę lat życia skorygowanych o jakość w horyzoncie dożywotnim (różnica 0,0009 QALY na korzyść UMEC w porównaniu z TIO). Różnica była bardzo mała; na podstawie treści abstraktu nie można jednoznacznie zidentyfikować źródła tej różnicy. Koszty były niższe po stronie UMEC (koszty mniejsze o £4,54), przy czym wyjściowo przyjęto, że miesięczny koszt UMEC równy jest miesięcznemu kosztowi TIO. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawione w abstrakcie wskazują na brak różnic istotnych statystycznie we wpływie na FEV₁ (nie podano innych wyników w zakresie skuteczności). [8]

W opracowaniach *SMC 2014* [7] oraz *PBAC 2014* [10] przedstawiono wyniki analiz minimalizacji kosztów.

W *PBAC 2014* przyjęto, że UMEC i TIO są równie skuteczne w oparciu o porównanie pośrednie, do którego włączono 18 badań RCT (2 dla UMEC i 16 dla TIO). Przyjęto, że koszt UMEC równy jest kosztowi TIO, w związku z czym roczne koszty UMEC i TIO były równe; nie uwzględniono innych kosztów. [10]

W opracowaniu *SMC 2014* przyjęto brak różnic w skuteczności (przewaga na korzyść UMEC nie była istotna statystycznie) w oparciu o porównanie pośrednie UMEC z TIO 18 µg, AKLI oraz GLY; przyjęto w oparciu o wskazania do stosowania, że dwie dawki TIO 5 µg są równoważne jednej dawce TIO 18 µg. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie 5 lat wskazały, że koszt UMEC był mniejszy niż koszt TIO i AKLI, natomiast równy kosztowi GLY. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków UMEC, TIO 18, TIO 5, AKLI, GLI. [7]

6. OGRANICZENIA ANALIZY

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie prostej analizy minimalizacji kosztów, w związku z czym analiza ekonomiczna nie wymagała przeprowadzenia skomplikowanego modelowania. W analizie ekonomicznej uwzględniono małą liczbę parametrów wejściowych:

- uwzględniono koszty leków z grupy limitowej 201.2; aktualnie stan finansowania w grupie limitowej wyznaczony jest przez podstawę limitu dla produktu leczniczego Spiriva® (opakowanie zawierające 30 kapsulek w blistrze; kod EAN 5909990985111); możliwa jest – w zależności od ewentualnych zmian udziałów w liczbie sprzedanych DDD – zmiana podstawy limitu finansowania; w ramach analizy wrażliwości rozważano alternatywne podstawy limitu: obliczenia nie wykazały istotnych zmian w stosunku do wniosków jakościowych z analizy podstawowej;
- w pierwszej kolejności rozważając badania kliniczne włączone do analizy klinicznej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UMEC, TIO i GLY (jako badania, w których wartość *compliance* została wyznaczona przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych), jako wartość podstawową przyjęto wartość *compliance* z publikacji *Donohue 2013* (98,8%); jest to wartość wyznaczona w większej populacji badanej (1 532 pacjentów; w badaniu *Church 2014* badaniu poddano 163 pacjentów); w analizie wrażliwości, przeprowadzono obliczenia (wyznaczając koszt inkrementalny) dla zakresu zmienności: 57% (*Corden 1997*, wartość minimalna z odnalezionych badań analizujących *compliance*) oraz 100% (pełne przestrzeganie zaleceń dotyczących dawkowania); wyniki obliczeń dla alternatywnych wartości *compliance* nie odbiegały istotnie od wyników analizy podstawowej.

7. DYSKUSJA I WNIOSKI

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Incruse® (umeklidynium, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony; UMEC) stosowanego w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).

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

Wnioskowane jest włączenie produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2, przy cenie zbytu netto [REDAKTOWANE] i poziomie odpłatności 30% do wysokości limitu finansowania. W prowadzenie refundacji produktu leczniczego Incruse® zwiększy liczbę refundowanych opcji terapeutycznych u chorych na POChP, kwalifikujących się do stosowania długo-działających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA).

W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki (dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa) uprzednio opracowanej analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego. Analiza kosztów oraz modelowanie zostały przeprowadzone przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej. W analizie klinicznej wykazano, że UMEC jest porównywalnie skutecznie i bezpieczne w porównaniu do refundowanych technologii opcjonalnych (tiotropium, TIO; glikopironium, GLY). W związku z porównywalną skutecznością i bezpieczeństwem przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie prostej analizy minimalizacji kosztów, w związku z czym analiza ekonomiczna nie wymagała przeprowadzenia skomplikowanego modelowania. W analizie ekonomicznej uwzględniono małą liczbę parametrów wejściowych, co wpłynęło pozytywnie na wiarygodność przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości wszystkich parametrów, których oszacowanie obarczone jest pewną dozą niepewności. Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków analizy podstawowej.

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Incruse® wiąże się z redukcją kosztów płatnika publicznego przy braku różnic w wynikach zdrowotnych w porównaniu do całej grupy aktualnie refundowanych jednoskładnikowych produktów leczniczych zawierających LAMA w postaci proszku do inhalacji.

8. ZAŁĄCZNIK

8.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych

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

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

serwis internetowy:

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

oraz wyszukiwarka internetowa:

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

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

W poniższych tabelach (Tabela 24, Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28; str. 58-61) przedstawiono hasła kwerendy. W hasłach kwerendy uwzględniono jedynie słowa kluczowe dotyczące interwencji; brak kryteriów wyszukiwania dotyczących populacji oraz komparatorów pozwolił na nie załączenie strategii wyszukiwania.

Wykres 5 (str. 62) przedstawia diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium, na poszczególnych etapach wyszukiwania. W pierwszym etapie wyszukiwania, wśród 162 abstraktów wyszukiwano abstrakty zawierające informacje o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej dla umeclidynium. Odnaleziono dwie publikacje (*PBAC 2014* [10], *SMC 2014* [7]), będące dokumentami przedstawiającymi wnioski z oceny technologii medycznej umeclidynium (UMEC, Incruse®) oraz jeden abstrakt konferencyjny (*Ismaila 2014* [8], bez odpowiednika w postaci publikacji pełnotekstowej, zawierającej szczegóły metodyki oraz wyników). Tabela 29 (str. 63) zawiera opis metodyki oraz wyników odnalezionych publikacji (*SMC 2014* [7], *PBAC 2014* [10], *Ismaila 2014* [8]).

Tabela 24
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - Medline
(baza PubMed)

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

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 25
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	incrose	1
2.	umeclidinium	69
3.	umeclidinium bromide	18
4.	GSK573719	22
5.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (alphahydroxybenzhydryl) quinuclidinium-bromide"	0
6.	"1 (2 (benzyloxy) ethyl) 4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
7.	"1 (2 ((benzyl) oxy) ethyl) 4 (hydroxydi (phenyl) methyl) 1 azabicyclo (2.2.2) octan 1 ium bromide"	0
8.	"4 (hydroxydiphenylmethyl) 1 (2 (phenylmethoxy) ethyl) 1 azoniabicyclo (2.2.2) octane"	0
9.	ellipta	20
10.	incrose ellipta	0
11.	gsk573719a	0
12.	gsk 573719	0

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
13.	gsk 573719a	0
14.	gsk-573719	0
15.	gsk573719a	0
16.	#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	98

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 26.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza Embase

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

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 27.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium - baza CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	Incruse	1
2.	umeclidinium	4
3.	umeclidinium bromide	0
4.	gsk573719	0
5.	gsk573719a	0
6.	ellipta	4
7.	incruse ellipta	0
8.	gsk 573719	0
9.	gsk 573719a	0

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
10.	gsk-573719	0
11.	gsk-573719a	0
12.	#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	7

Data wyszukiwania: 23.09.2015 r.

Tabela 28.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeclidynium – wyszukiwarka internetowa Google

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników wyszukiwania
1.	„umeclidynium” „cost-effectiveness”	1 ¹
2.	„umeclidynium” „cost effectiveness”	1 ¹
3.	„umeclidynium” „cost-minimisation”	2 ^{2,3}
4.	„umeclidynium” „cost minimisation”	2 ^{2,3}
5.	łącznie	3 ^{1,2,3}

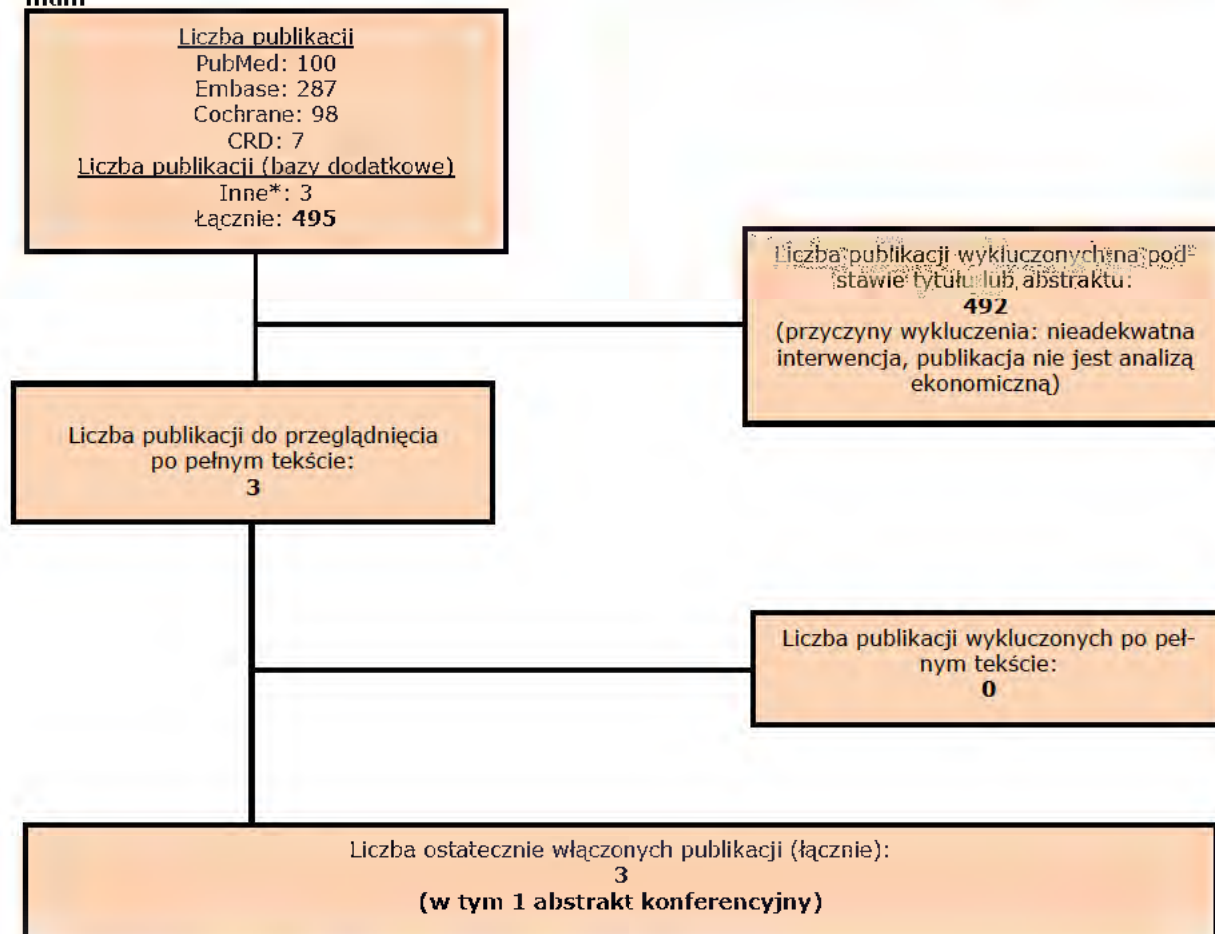
¹ <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2903982-5/abstract> (data dostępu 04.11.2015);

² https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidynium_Incruse_FINAL_November_2014_for_website.pdf (data dostępu 04.11.2015);

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

Wykres 5.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium



* wyszukiwarka internetowa Google (zobacz Tabela 28, str. 61).

8.2. Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 29.

Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania umeklidynium

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

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

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

8.3. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [24]

Tabela 30.
Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps., twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	115,83	136,41	136,41	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia	30%	40,92
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	8,82
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkt. po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	124,11	145,11	140,62	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące	30%	46,68

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

Tabela 31.
Oszacowanie liczby DDD w opakowaniach jednostkowych produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (tiotropium, glikopironium)

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

¹ na podstawie danych WHO, http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB06 data dostępu 04.11.2015 r.

² na podstawie danych WHO, http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=R03BB04, data dostępu 04.11.2015 r.

³ iloczyn zawartości opakowania jednostkowej i dawki jednostkowej;

⁴ iloraz liczby μg w opakowaniu jednostkowym i DDD.

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

Tabela 32.
Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incurse, przy aktualnej podstawie limitu finansowania

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

Tabela 33.

Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incruse, przy podstawie limitu wyznaczonej przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu (Seebri Breezhaler, kod EAN 5909991000882)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Lek wyznaczający stawę limitu	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota re-fundacji [PLN]
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kapsułkowej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	115,83	tak (założenie testowane w analizie wrażliwości)	136,20	136,20	30%	40,86	95,34
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	-	140,41	136,20	30%	45,07	95,34
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	-	140,41	136,20	ryczałt	7,41	133,00
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	-	146,03	136,20	30%	50,69	95,34
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	-	146,03	136,20	ryczałt	13,03	133,00
	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	124,11	-	144,90	136,20	30%	49,56	95,34
Umeklidynium	Incruse, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony	1 inhalator (30 dawek)	█	-	█	█	30%	█	█

Tabela 34.

Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incruse, przy podstawie limitu wyznaczonej przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu (Spiriva w opakowaniu zawierającym 30 kapsułek w blistrze + Handihaler, kod EAN 5909990985128)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Lek wyznaczający podstawę limitu	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota re-fundacji [PLN]
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	115,83	-	136,69	136,69	30%	41,01	95,68
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	-	140,90	140,90	30%	42,27	98,63
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	119,84	-	140,90	140,90	ryczałt	3,20	137,70
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	tak (założenie testowane w analizie wrazliwości)	146,52	146,52	30%	43,96	102,56
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)	125,19	-	146,52	146,52	ryczałt	3,20	143,32
Umeklidynium	Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkład po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	124,11	-	145,39	145,39	30%	43,62	101,77
	Incruse, 55 mikrogramów proszek do inhalacji, podzielony	1 inhalator (30 dawek)	█	-	█	█	30%	█	█

8.6. Udziały w grupie limitowej 201.2, mierzone liczbą zrefundowanych opakowań

Tabela 35.
 Udziały produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzone liczbą zrefundowanych opakowań

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

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



9. SPIS TABEL

Tabela 1. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. <i>British Medical Research Council</i>) [12, 13]	14
Tabela 2. Test CAT oceny wpływu POChP na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [12]	14
Tabela 3. Klasyfikacja zaostrzeń POChP [12]	16
Tabela 4. Ocena ryzyka zaostrzeń [16].....	16
Tabela 5. Stopnie obturacji [12]	17
Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2014) [17]	17
Tabela 7. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [12]	20
Tabela 8. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [12]	21
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Incruse®.....	22
Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse®.....	23
Tabela 11. Wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności przy porównaniu UMEC vs GLY (26-tygodniowy okres leczenia)	25
Tabela 12. Wyniki analizy klinicznej w zakresie skuteczności przy porównaniu UMEC vs TIO (24-tygodniowy okres leczenia)	26
Tabela 13. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa przy porównaniu UMEC vs GLY (26-tygodniowy okres leczenia)	27
Tabela 14. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa przy porównaniu UMEC vs TIO (24-tygodniowy okres leczenia)	28
Tabela 15. Ceny detaliczne, kwoty refundacji oraz liczby DDD dla opakowań jednostkowych produktów leczniczych zawierających tiotropium i glikopironium, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2.....	34
Tabela 16. Cena detaliczna, kwota refundacji oraz liczba DDD dla opakowania jednostkowego produktu leczniczego Incruse, po włączeniu do grupy limitowej 201.2	35
Tabela 17. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	40
Tabela 18. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla technologii medycznych UMEC, TIO, GLY	43
Tabela 19. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla UMEC w porównaniu z GLY i TIO.....	44
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości – wariant 1: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu (Seebri® Breezhaler®, kod EAN 5909991000882)	48
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości – wariant 2: podstawa limitu wyznaczona przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu (Spiriva® w opakowaniu zawierającym 30 kapsułek w blistrze + Handihaler, kod EAN 5909990985128)	50
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości – wariant 3: <i>compliance</i> 100%.....	52
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – wariant 4: <i>compliance</i> 57%.....	53



Tabela 24 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium – Medline (baza PubMed)	59
Tabela 25 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium – baza Cochrane Library	59
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium – baza Embase.....	60
Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium – baza CRD	60
Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium – wyszukiwarka internetowa Google	61
Tabela 29. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania umeklidynium	63
Tabela 30. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP, wchodzących w skład grupy limitowej 201.2	66
Tabela 31. Oszacowanie liczby DDD w opakowaniach jednostkowych produktów leczniczych z grupy limitowej 201.2 (tiotropium, glikopironium).....	67
Tabela 32. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incruse, przy aktualnej podstawie limitu finansowania	68
Tabela 33. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incruse, przy podstawie limitu wyznaczonej przez produkt leczniczy o najniższej urzędowej cenie zbytu (Seebri Breezhaler, kod EAN 5909991000882)	69
Tabela 34. Stan finansowania w grupie limitowej 201.2 po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Incruse, przy podstawie limitu wyznaczonej przez produkt leczniczy o najwyższej urzędowej cenie zbytu (Spiriva w opakowaniu zawierającym 30 kapsułek w blistrze + Handihaler, kod EAN 5909990985128)	70
Tabela 35. Udziały produktów leczniczych w grupie limitowej 201.2 mierzone liczbą zrefundowanych opakowań	71



10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2 z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2	36
Wykres 2. Ceny detaliczne oraz kwoty refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład grupy limitowej 201.2 z uwzględnieniem wnioskowanego włączenia produktu leczniczego Incruse® do grupy limitowej 201.2	37
Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ	46
Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ+pacjent	47
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność umeklidynium	62

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/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf, data dostępu 04.11.2015 r.
5. ██████████ Analiza efektywności klinicznej dla Incruse® w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu łagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) Instytut Arcana sp. z o.o. Kraków, 2015 r.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Incruse. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf, data dostępu 04.11.2015 r.
7. Scottish Medicines Consortium. Umeclidinium, 55 micrograms, powder for inhalation (Incruse®). SMC No. (1004/14) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/umeclidinium_Incruse_FINAL_November_2014_for_website.pdf, data dostępu 04.11.2015 r.
8. Ismaila A, Roberts G, Punekar YS, O'Leary M. Cost-effectiveness analysis of umeclidinium bromide compared to tiotropium bromide for symptomatic patients with COPD in the UK. *Value Health* 2014, Volume 17, Issue 7, Page A595. <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2903982-5/pdf>, data dostępu 04.11.2015.
9. Punekar YS, Roberts G, Ismaila A, O'Leary M: Cost effectiveness of umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) combination therapy among symptomatic COPD patients. *Value Health* 2014, 17: A595. <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2903982-5/pdf>, data dostępu 04.11.2015.
10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). UMECLIDINIUM (AS BROMIDE), 62.5 MICROGRAM/ACTUATION, INHALATION: POWDER FOR, 30 ACTUATIONS, INCRUSE® ELLIPTA®. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/umeclidinium-psd-07-2014.pdf>, data dostępu 04.11.2015 r.
11. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, udostępniana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php> (stan na: listopad 2015).
12. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
13. Gajewski P, Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; rozdz. Choroby dróg oddechowych, s. 628-817 (dostęp do wersji drukowanej).*
14. Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (2): 112-120.

15. The European White Lung Book 2013. Chapter 13 Chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Society*. <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (stan na: listopad 2015).
16. Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (supl,2): 11-21.
17. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Dostępne online pod adresem. http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf, data dostępu 04.11.2015 r.
18. ██████████ Produkt leczniczy Incruse® (umeclidynium w dawce 55 µg) stosowany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Analiza wpływu na budżet płatnika. Instytut Arcana sp. z o.o. Kraków, 2015 r.
19. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwitz M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s. 1501-1539.
20. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-269. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/OT-269-Flixotide_fluticasonum.pdf, data dostępu: 04.11.2015 r.
21. Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf, data dostępu 04.11.2015 r.
22. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva, http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva_proszek_18ug.pdf, data dostępu 04.11.2015 r.
23. Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva Respimat, http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Spiriva_respimat.pdf, data dostępu 04.11.2015 r.
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r>, data dostępu 04.11.2015 r.
25. Podstawy limitu (apteka). Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. http://www.bip.mz.gov.pl/data/assets/excel_doc/0019/36370/Podstawy-limitu-apteka.xls, data dostępu 08.10.2015 r.
26. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319e38.
27. Raport GlaxoSmithKline do badania Donohue 2013 (DB2113373) A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (akronim badania: Donohue 2013) <https://gsk.sylogent.com/files/gsk-113373-clinical-study-report-redact-v03.pdf>, data dostępu 04.11.2015 r.
28. Church A, Beerah M, Brooks J, Mehta R, Shah P: Dose response of umeclidynium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. *BMC Pulm Med* 2014, 2014 Jan 6;14: 2-14.
29. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, Catapano GA, Contini P, Mattei A, Puglisi G, Santoiemma L, Stanziola AA. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med.* 2014 Nov 22;9(1):60.
30. Bryant J, McDonald VM, Boyes A, Sanson-Fisher R, Paul C, Melville J. Improving medication adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res.* 2013; 14(1): 109.



31. Wiśniewski D, Porzezińska M, Gruchała-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Słomiński JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(2):96-104.
32. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* 2013 Jun;11(2):54-65.
33. Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ, Cochrane GM. Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest.* 1997 Nov 5;112(5):1278-82.