



---

**Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu  
ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu  
dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie  
czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy  
zdolności wysiłkowej**

Krzysztof Malinowski  
Mgr Ewa Stawowczyk  
Mgr Przemysław Holko  
Dr n. med. Paweł Kawalec

Kraków, lipiec 2012 r. (z aktualizacją w grudniu 2012 r.)

---



### **Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 14

00-638 Warszawa

### **Adres korespondencyjny**

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

Os. Mozarta 1/29;

31-232 Kraków

e-mail: [centrumhta@centrumhta.com](mailto:centrumhta@centrumhta.com);

telefon: 0 607 345 792

### **Wkład pracy**

Mgr Krzysztof Malinowski: aktualizacja wersji opisowej opracowania.

Mgr Ewa Stawowczyk: koordynacja oraz korekta opracowania.

Mgr Przemysław Holko: przygotowanie ostatecznej wersji modelu.

Dr n. med. Paweł Kawalec: kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.

### **Konflikt interesów**

#### **Opracowanie finansowane przez Eli Lilly Polska Sp. z o.o.**

Krzysztof Malinowski – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Ewa Stawowczyk – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Przemysław Holko – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Dr n. med. Paweł Kawalec – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

---

## Spis treści

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu .....	4
Kluczowe informacje z analizy wpływu na budżet.....	5
Streszczenie .....	6
1. Cel analizy wpływu na budżet.....	10
2. Problem decyzyjny .....	11
3. Metody przeprowadzania analizy wpływu na budżet.....	12
3.1. Oceniana interwencja i scenariusz refundacji .....	12
3.2. Perspektywa analizy.....	13
3.3. Horyzont czasowy analizy .....	14
3.4. Scenariusze porównywane.....	15
3.5. Charakterystyka i liczebność populacji .....	16
3.6. Kształt rynku w porównywanych scenariuszach.....	21
3.7. Analiza wpływu na skutki zdrowotne .....	28
3.8. Wydatki i przychody budżetowe - założenia.....	28
3.9. Analiza wrażliwości .....	39
4. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	40
4.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	40
4.2. Scenariusz minimalny.....	45
4.3. Scenariusz maksymalny.....	50
4.4. Wyniki analizy zużytych zasobów .....	55
4.5. Wyniki jedno- i wielokierunkowej analizy wrażliwości .....	62
5. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	67
6. Aspekty etyczne i społeczne .....	68
7. Dyskusja .....	70
8. Wnioski końcowe.....	73
9. Bibliografia .....	75
10. Aneks .....	79
10.1. Dane GUS .....	79
10.2. Informacje uzyskane od eksperta.....	79
10.3. Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie .....	84
Spis tabel.....	85
Spis rysunków .....	87

## Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Pełna nazwa
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CMA</b>	ang. <i>Cost Minimization Analysis</i> ; Analiza minimalizacji kosztów
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>LCI</b>	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NYHA</b>	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio, Risk Reduction</i> ; Ryzyko względne, redukcja ryzyka
<b>SE</b>	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
<b>PL</b>	program lekowy
<b>UCI</b>	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
<b>WMD</b>	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Ważona średnia różnica

---

## Kluczowe informacje z analizy wpływu na budżet

- ❖ Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania preparatu Adcirca® (tadalafil) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (kod: 03.0000.331.02). Dokonano również analizy konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia oraz możliwych implikacji etycznych i społecznych związanych z podjęciem powyższej decyzji.
- ❖ W ramach analizy porównano nakłady finansowe z tytułu finansowania ze środków publicznych leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO w przypadku braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcirca® (istniejący scenariusz) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o wpisaniu stosowania tadalafilu (monoterapia w I i II rzucie oraz duoterapia w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego) do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (nowy scenariusz).
- ❖ Populację chorych uwzględnioną w analizie oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego i wyniosła ona: 243 (212-278) pacjentów w roku 1., 260 (216-311) pacjentów w roku 2. oraz 273 (219-338) pacjentów w roku 3. Horyzont analizy wpływu na budżet zaczyna się w styczniu 2013 roku i obejmuje okres trzech lat.
- ❖ W ramach analizy założono, że tadalafil w monoterapii stosowany będzie obok sildenafilu w monoterapii w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz obok bozentanu, iloprostu i treprostynilu w monoterapii w II rzucie leczenia. Tadalafil w duoterapii z iloprostem stosowany będzie w II rzucie terapii.
- ❖ Realizacja nowego scenariusza uwzględniającego finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w monoterapii I i II rzutu oraz w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie wg WHO generuje **oszczędności** dla płatnika publicznego.
- ❖ Oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia, poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych oraz poprawa jakości życia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przemawiają za pozytywną decyzją odnośnie finansowania produktu Adcirca® w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych.

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy wpływu na budżet była ocena, w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®; monoterapia oraz leczenie skojarzone z iloprostem) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (kod: 03.0000.331.02) w terapii dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO w warunkach polskich, w porównaniu do sytuacji obecnej, w której tadalafil nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

Dokonano również analizy konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia oraz możliwych implikacji etycznych i społecznych.

### Metody

W ramach analizy porównano nakłady finansowe płatnika publicznego oraz pacjentów z tytułu finansowania ze środków publicznych leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO w przypadku braku finansowania ze środków publicznych tadalafilu (istniejący scenariusz) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o wpisaniu stosowania tadalafilu w ww. wskazaniu do programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (nowy scenariusz).

Scenariusz istniejący obejmuje stosowanie syldenafilu (dostępny jest również bozentan, ale tylko u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wrodzonymi wadami serca / zespołem Eisenmengera, dlatego nie jest brany pod uwagę) w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego oraz stosowanie bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: syldenafil + iloprost w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO. Wszystkie ww. opcje terapeutyczne finansowane są aktualnie (grudzień 2012 r.) ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

Przedstawiony scenariusz porównano z nowym scenariuszem uwzględniającym finansowanie ze środków publicznych tadalafilu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w programach lekowych [36]. W nowym scenariuszu tadalafil stosowany jest w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z iloprostem w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO.

Populację w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, a także tętnicze nadciśnienie płucne związane z kolagenowym schorzeniem naczyń), w przypadku których celem leczenia jest poprawa zdolności wysiłkowej. Tak zdefiniowana populacja jest zgodna ze wskazaniami do stosowania tadalafilu [3].

Liczebność uwzględnionej w opracowaniu populacji poddawanej leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” obliczono na podstawie informacji od eksperta klinicznego, biorąc pod uwagę wyniki badania ankietowego. Wielkość populacji oszacowano na:

- 243 osoby w 1 roku,
- 260 osób w 2 roku,
- 273 osoby w 3 roku.

W ramach analizy podstawowej założono iż ze względu na różne wskazania refundacyjne tadalafilu oraz syldenafilu preparat Adcirca® będzie finansowany w osobnej grupie limitowej.

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Eli Lilly Nederland B.V., cena producenta netto produktu leczniczego Adcirca® (56 tabletek po 20 mg tadalafilu) wynosi [REDACTED]. Obliczony na tej podstawie koszt dla płatnika publicznego 1 mg tadalafilu w ramach programu lekowego w przypadku finansowanie preparatów w osobnych grupach limitowych wyniósł [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w horyzoncie trzech lat, począwszy od stycznia 2013 r. (realny termin rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych). Rozważano perspektywę płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia), ponieważ tylko płatnik publiczny pokrywa koszty terapii substancjami objętymi finansowaniem w ramach Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (terapia jest bezpłatna dla pacjenta, który nie ponosi kosztów współpłacenia za farmakoterapię ani nie ponosi innych kosztów związanych z leczeniem tętniczego nadciśnienia płucnego).

W ramach analizy wpływu na budżet brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego i które należą do grupy kosztów bezpośrednich medycznych. Zidentyfikowano koszty różniące (tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależy od wyboru określonej opcji terapeutycznej) należące do kosztów bezpośrednich medycznych. Nie zidentyfikowano różniących kosztów bezpośrednich niemiedycznych związanych z terapią tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO:

- koszt farmakoterapii (por. rozdział 3.8.3),
- koszt wizyt ambulatoryjnych (por. rozdział 3.8.4),
- koszt hospitalizacji (por. rozdział 3.8.4),
- koszt diagnostyki (por. rozdział 3.8.4).

W terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w analizowanej populacji obecnie stosowany jest tylko syldenafil w monoterapii. Przeprowadzona analiza ekonomiczna [41] wykazała, że stosowanie w monoterapii tadalafilu jest tańsze od stosowania syldenafilu w monoterapii oraz wykazano również, że tadalafil w monoterapii jest tańszy od wszystkich schematów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” ([5]) [8].

Mając powyższe na uwadze w ramach scenariusza nowego (finansowanie tadalafilu ze środków publicznych w ramach programu lekowego) zdecydowano się założyć, że tadalafil w monoterapii stosowany będzie w leczeniu I i II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz w terapii skojarzonej z iloprostem w II rzucie. Podejście to jest zgodne z zatwierdzonym projektem programu lekowego [52].

Ponieważ część parametrów wykorzystanych w analizie uznano za niepewne, przeprowadzono analizę wrażliwości, aby zweryfikować stabilność wnioskowania w analizie podstawowej, przyjmując najbardziej prawdopodobny zakres zmienności ww. parametrów.

W ramach analizy wrażliwości testowano również warianty, w których preparaty Revatio® (syldenafil) oraz Adcirca® (tadalafil) finansowane są w tej samej grupie limitowej, przy czym w pierwszym przypadku preparatem wyznaczającym limit jest Adcirca®, a w drugim przypadku Revatio®. Dodatkowo rozpatrzono sytuację zakładającą zastosowanie tadalafilu jako terapii inicjującej.

### **Wyniki analizy**

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przy założeniu, że tadalafil w monoterapii stosowany będzie obok syldenafilu w monoterapii w leczeniu I rzutu oraz obok bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia

płucnego, natomiast tadalafil z iloprostem stosowany będzie w II rzucie leczenia wykazała, że realizacja nowego scenariusza uwzględniającego finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil; monoterapia w I i II rzucie oraz duoterapia z iloprostem w II rzucie) w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO generuje **oszczędności** dla płatnika publicznego wynoszące:

[REDAKTED]

W przypadku finansowania preparatów Adcirca® oraz Revatio® we wspólnej grupie limitowej przy czym preparatem

[REDAKTED]

W przypadku finansowania preparatów Adcirca® oraz Revatio® we wspólnej grupie limitowej przy czym preparatem wyznaczającym limit jest Revatio® generowane są **oszczędności** dla płatnika publicznego wynoszące:

[REDAKTED]

W ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania na podstawie wyników scenariusza najbardziej prawdopodobnego i wykazano stabilność wnioskowania w obliczu zmian parametrów niepewnych.

### Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet sugerują, że **wpisanie stosowania produktu leczniczego Adcirca® (monoterapia w I i II rzucie oraz leczenie skojarzone w II rzucie) w leczeniu dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych wiązać się będzie z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego.**

Za podjęciem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w skuteczności klinicznej ani profilu bezpieczeństwa pomiędzy tadalafilami oraz syldenafilem [7],
- schematy leczenia (syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil, syldenafil + iloprost) będące komparatorami w analizie ekonomicznej [41], są finansowane ze środków publicznych [5],
- wykazano, że terapia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO tadalafilami jest tańsza niż stosowanie syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu [41],
- wykazano, że terapia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO tadalafilami w skojarzeniu z iloprostem jest tańsza niż stosowanie syldenafilu z iloprostem (tańsza także od stosowania treprostynilu finansowanego w ramach programu lekowego) [41],
- zwiększenie różnorodności schematów terapeutycznych dostępnych dla pacjenta i tym samym możliwości indywidualnego dostosowania terapii do potrzeb pacjenta,



- tadalafil jest najlepszą i najwygodniejszą formą terapii dla pacjenta ponieważ podawany jest raz dziennie (inne finansowane w ramach programu lekowego schematy leczenia wymagają kilkakrotnej aplikacji w ciągu dnia [6]).

Biorąc pod uwagę jakość życia pacjenta poddanego terapii, oceniana technologia medyczna stanowi przełom w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. **W przeciwieństwie do obecnie stosowanych schematów, preparat Adcirca® podawany jest raz dziennie pacjentom z analizowanej populacji. W przypadku długoterminowych terapii, mniejsza liczba aplikacji leku może przełożyć się na wyższy *compliance* (ang.) i tym samym na poprawę jakości życia i skuteczności leczenia. Tym samym z perspektywy pacjenta stosowanie tadalafilu jest znacznie wygodniejsze w odniesieniu do stosowania syldenafilu (podawanego trzy razy dziennie), iloprostu (podawanego od 6 do 9 razy dziennie), bozentanu (podawanego dwa razy dziennie) czy treprostynilu (wymagającego ciągłej infuzji podskórnej).**

Wygoda pacjenta i możliwość lepszego stosowania się do zaleceń lekarza świadczą, że oceniany schemat terapeutyczny stanowi najlepszą formę terapii dla pacjenta z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Stosowanie tadalafilu jest dogodniejszą formą dla pacjenta niż stosowanie jakiegokolwiek innej opcji terapeutycznej obecnie finansowanej w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, a dodatkowo wykazano, że stosowanie tadalafilu w monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest tańsze w odniesieniu do stosowania alternatywnych farmakoterapii.

**Wpisanie stosowania produktu leczniczego Adcirca® w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z iloprostem w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, poza wykazanymi w niniejszym opracowaniu oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego, zwiększy liczbę dostępnych dla pacjenta sposobów leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla pacjenta cierpiącego na tę rzadką, aczkolwiek śmiertelną chorobę.**

## **1. Cel analizy wpływu na budżet**

Celem analizy wpływu na budżet była ocena, w horyzoncie trzech lat, konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz pacjenta podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®; monoterapia oraz leczenie skojarzone) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w terapii dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO w warunkach polskich, w porównaniu do praktyki sytuacji obecnej, w której tadalafil nie jest finansowany ze środków publicznych w ww. wskazaniu.

Dokonano również analizy konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia oraz możliwych implikacji etycznych i społecznych.

---

## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny niniejszej analizy dotyczy finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) stosowanego w I i II rzucie w monoterapii oraz w II rzucie w terapii skojarzonej z iloprostem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg WHO.

W Polsce idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje u około 35-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe jednostki chorobowe prowadzące do tętniczego nadciśnienia płucnego, zapadalność ogółem wynosi około 4-5 przypadków na milion populacji. Średnia wieku pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują prawie dwa razy częściej niż mężczyźni [6].

Biorąc pod uwagę powagę problemu, istnieje potrzeba wczesnego wykrywania choroby, ale także zwiększenia dostępności skutecznego leczenia obejmującego poprawę rokowania ww. pacjentów.

Obecnie stosowanie tadalafilu (produkt leczniczy Adcirca®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg WHO nie jest finansowane ze środków publicznych.

Podmiot odpowiedzialny, firma Eli Lilly Nederland B.V., aplikuje o finansowanie preparatu Adcirca® (monoterapia oraz leczenie skojarzone) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, co umożliwiłoby pacjentom łatwiejszy dostęp do nowej formy farmakoterapii (w porównaniu do sytuacji istniejącej).

### **3. Metody przeprowadzania analizy wpływu na budżet**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu medycznych baz danych przygotowanego przez Zespół Centrum HTA Sp. z o. o. Sp. k. [7].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe [9], [10], [11], [12], [13], [15], [16], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24].

#### **3.1. Oceniana interwencja i scenariusz refundacji**

Ocenianą interwencją jest stosowanie tadalafilu (Adcirca®) w monoterapii I i II rzutu oraz w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg WHO.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami preparat Adcirca® powinien być wykorzystywany w terapii dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II i III klasie czynnościowej wg WHO [3]; oceniana populacja jest zawężona do pacjentów w III klasie czynnościowej, ponieważ pacjenci w II klasie czynnościowej nie są objęci programem lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

W Polsce realizowany jest program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (03.0000.331.02), w ramach którego pacjenci z nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO mogą być poddawani następującym schematom terapeutycznym:

- stosowanie syldenafile lub bozentanu (tylko w subpopulacji z wadami serca / zespołem Eisenmengera) w I rzucie leczenia,
- stosowanie bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: syldenafil + iloprost w II rzucie leczenia [5], [6].

W ramach wspomnianego programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w I rzucie leczenia, u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń, w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, finansowany jest tylko syldenafil. Pozostałe schematy leczenia są zarezerwowane dla terapii II rzutu [6].

Zgodnie z projektem programu lekowego [52] oraz mając na uwadze niższy koszt stosowania tadalafilu od sildenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz niższy koszt stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem od dostępnej w ramach II rzutu duoterapii sildenafilu z iloprostem [41], w ramach niniejszej analizy założono, że tadalafil w monoterapii będzie podawany w I i II rzucie leczenia pacjentów włączonych do ww. programu lekowego, a tadalafil w leczeniu skojarzonym stosowany będzie wyłącznie w II rzucie terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ze względu na brak wykazanej skuteczności klinicznej stosowania tadalafilu w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej wg WHO oraz z uwagi na fakt, że wskazania terapeutyczne dla tadalafilu nie obejmują tej grupy pacjentów, pacjenci scharakteryzowani IV klasą czynnościową zostali pominięci w ramach niniejszej analizy.

Podsumowując, w ramach analizy założono, że monoterapia tadalafilami finansowana będzie w I i II rzucie, a leczenie skojarzone tadalafilami z udziałem iloprostu finansowane będzie w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

W ramach analizy podstawowej założono, iż preparaty tadalafilu oraz sildenafilu będą finansowane w osobnych grupach limitowych. Za utworzeniem osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Adcirca<sup>®</sup> przemawia fakt, iż ma on nieco inne wskazania, ponadto w przypadku chorób rzadkich oraz ultraradkich finansowanie porównywanych preparatów we wspólnej grupie limitowej może ograniczyć dostępność jednego z nich. Dodatkowym potwierdzeniem słuszności utworzenia osobnej grupy limitowej jest przykład preparatów ambrisentanu [50] i bozentanu [48].

Finansowanie preparatów tadalafilu oraz sildenafilu we wspólnej grupie limitowej zaprezentowano w formie dwóch opcji dodatkowych (w ramach analizy wrażliwości):

- wspólna grupa limitowa dla preparatów tadalafilu i sildenafilu, przy założeniu zagwarantowania 110% zapotrzebowania na lek w grupie przez Podmiot odpowiedzialny za tadalafil (limit wyznacza preparat Adcirca<sup>®</sup>),
- wspólna grupa limitowa dla preparatów tadalafilu i sildenafilu, przy założeniu zagwarantowania 110% zapotrzebowania na lek w grupie przez Podmiot odpowiedzialny za sildenafil (limit wyznacza preparat Revatio<sup>®</sup>).

### **3.2. Perspektywa analizy**

Analizowany problem decyzyjny obejmuje finansowanie ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych produktu leczniczego Adcirca<sup>®</sup> w leczeniu

dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

Przedstawiona strategia finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych nie uwzględnia współpłacenia pacjenta za produkt leczniczy Adcirca®.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [4] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [53], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Pacjenci nie ponoszą kosztu terapii analizowanymi lekami ani nie zidentyfikowano w ramach analizy innych kosztów istotnych dla chorych stąd nie uwzględniano perspektywy pacjenta w ramach analizy.

### **3.3. Horyzont czasowy analizy**

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [4].

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej produktu leczniczego Adcirca® przeprowadzono symulację wysokości nakładów z funduszy płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla **3 lat** obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy (nowy scenariusz vs scenariusz istniejący). Przyjęty w niniejszej analizie wpływ na budżet horyzont jest zgodny z Wytycznymi Oceny technologii medycznych [4] oraz jest on w zupełności wystarczający do uzyskania fazy stabilnego rozwoju analizowanego rynku sprzedaży i tym samym pełnego przedstawienia konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia rozważanej decyzji.

Początek horyzontu czasowego określono na styczeń 2013 roku. W porozumieniu ze Zleceniodawcą oraz biorąc pod uwagę zasady podejmowania decyzji refundacyjnych w Polsce uznano, że jest to realny termin rozpoczęcia finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych.

### 3.4. Scenariusze porównywane

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z tytułu finansowania ze środków publicznych leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO w przypadku braku finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcirca® (istniejący scenariusz) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji, gdy zostanie podjęta decyzja o wpisaniu stosowania tadalafilu (monoterapia w I i II rzucie oraz duoterapia w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego) do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (nowy scenariusz).

Istniejącą praktykę kliniczną w analizowanej populacji pacjentów w Polsce określono na podstawie opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [6].

**Istniejący scenariusz** uwzględnia:

- stosowanie syldenafile w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego,
- stosowanie, bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: syldenafil + iloprost w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz nadciśnieniem płucnym w III klasie wg WHO [5], [6].

Wszystkie uwzględnione w ramach niniejszego opracowania schematy terapeutyczne dostępne są bezpłatnie dla pacjenta z analizowanej populacji, w ramach finansowanego ze środków publicznych programu lekowego [5], [6].

Przedstawiony scenariusz porównano z **nowym scenariuszem** uwzględniającym dodatkowo stosowanie tadalafilu w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z udziałem iloprostu w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna [41] wykazała, że stosowanie w monoterapii tadalafilu jest tańsze od stosowania syldenafile, bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w monoterapii.

Mając powyższe na uwadze w ramach scenariusza nowego (finansowanie tadalafilu ze środków publicznych w ramach programu lekowego) zdecydowano się założyć, że tadalafil w monoterapii stosowany będzie obok syldenafile w leczeniu I i II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz w terapii skojarzonej z iloprostem w rzucie II. Potwierdzeniem powyższego założenie jest zatwierdzony projekt programu lekowego [52].

Podsumowanie schematów terapeutycznych uwzględnionych w ramach porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Uwzględnione w ramach porównywanych scenariuszy schematy terapeutyczne.**

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
<b>Uwzględnione schematy terapeutyczne</b>	<p>Schematy terapeutyczne I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sildenafil.</li> </ul> <p>Schematy terapeutyczne II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bozentan,</li> <li>• iloprost,</li> <li>• treprostynil,</li> <li>• sildenafil + iloprost.</li> </ul>	<p>Schematy terapeutyczne I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tadalafil,</b></li> <li>• sildenafil.</li> </ul> <p>Schematy terapeutyczne II rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tadalafil + iloprost,</b></li> <li>• <b>tadalafil,</b></li> <li>• bozentan,</li> <li>• iloprost,</li> <li>• treprostynil,</li> <li>• sildenafil + iloprost.</li> </ul>

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant zakładający stosowanie tadalafilu jako terapii inicjującej w leczeniu TNP w I rzucie, scenariusz ten zakłada, iż jedynym stosowanym preparatem w I rzucie będzie Adcirca®. Jest to scenariusz niezgodny z założeniami programu lekowego [6].

### 3.5. Charakterystyka i liczebność populacji

Analizowaną populację w niniejszej analizie stanowią pacjenci powyżej 18. roku życia z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, a także z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie czynnościowej wg WHO.

Charakterystykę analizowanej populacji ustalono na podstawie zarejestrowanych wskazań produktu leczniczego Adcirca®, a także w oparciu o Opis programu lekowego – "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" (kod: 03.0000.331.02), w ramach którego finansowane jest leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO [5], [6].

Na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego wiadomo, iż wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana.



Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci, u których oceniana opcja terapeutyczna jest najbardziej potrzebna i w przypadku których rozszerzenie dostępu do ocenianej technologii medycznej w najwyższym stopniu poprawi wyniki leczenia (I oraz II rzut w terapii pacjentów w III klasie czynnościowej wg WHO).

Analizowana populacja odpowiada zarejestrowanym wskazaniom do stosowania tadalafilu, jednakże ze względu na kształt programu lekowego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" nie uwzględnia wszystkich pacjentów, u których stosowanie tadalafilu jest wskazane [3].

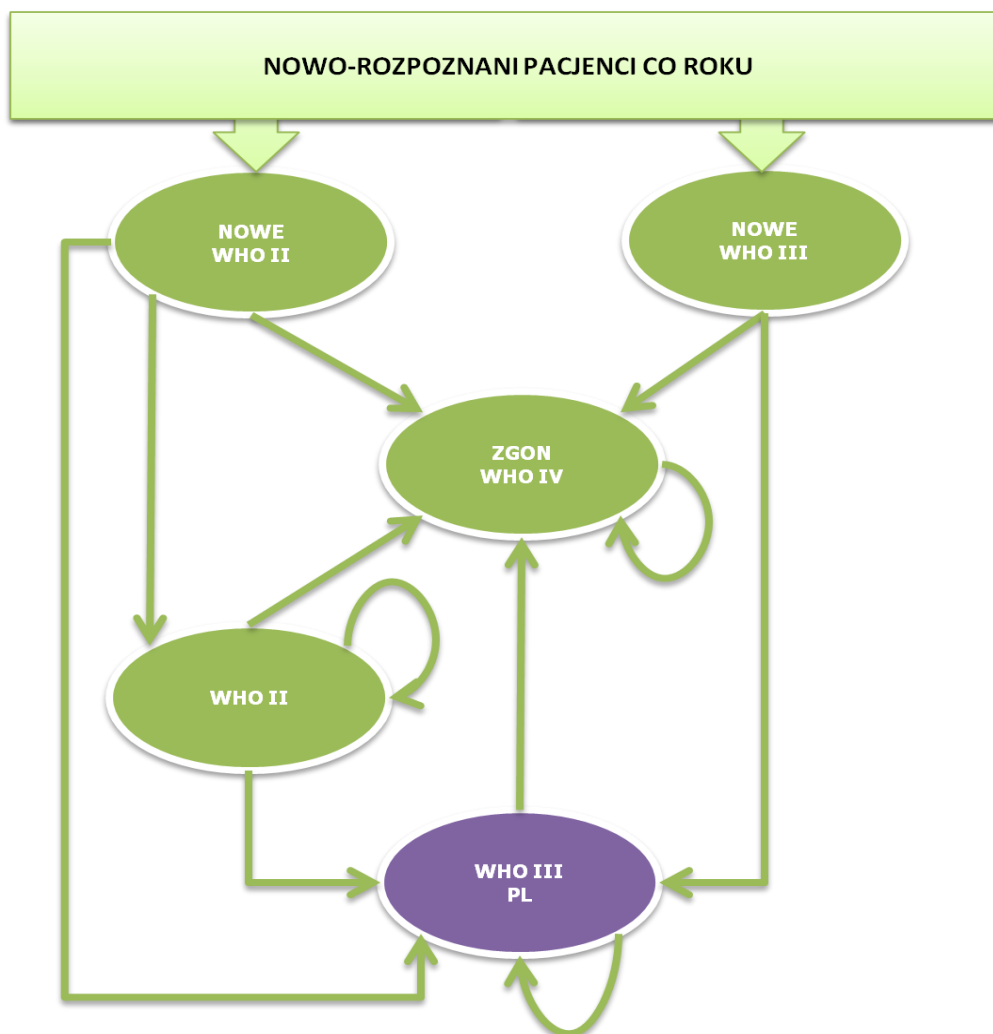
W ramach opracowania pominięto pacjentów:

- z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej wg WHO, ponieważ ci pacjenci nie kwalifikują się do ww. programu,
- pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w IV klasie wg WHO, ponieważ tadalafil nie jest zarejestrowany do stosowania w tej grupie pacjentów.

W analizie uwzględniono „populację otwartą”, co oznacza, że poszczególni chorzy są włączani do populacji albo wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia.

Liczebność analizowanej populacji określono na podstawie informacji od eksperta klinicznego ( [REDACTED] ) oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego [43] (Tabela 40.).

Celem oszacowania liczebności populacji poddawanej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w kolejnych latach wykorzystano model Markowa. Strukturę modelu Markowa przedstawiono poniżej.



**Rysunek 1. Schemat modelu Markowa wykorzystanego w obliczenia liczebności populacji.**

Parametry wykorzystane do określenia liczebności analizowanej populacji prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 2. Parametry wykorzystane do określenia liczebności analizowanej populacji w horyzoncie analizy (2013 – 2015).**

Parametr	Wartość – scenariusz najbardziej prawdopodobny	Zakres niepewności		Opis z referencjami
		scenariusz minimalny	scenariusz maksymalny	
Liczba pacjentów powyżej 18 r. życia z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz nadciśnieniem płucnym	250	wartość stała		Na podstawie informacji uzyskanych od eksperta (również jeśli chodzi o zakres niepewności).
Roczne prawdopodobieństwo progresji choroby z II do III klasy czynnościowej	50%	40%	60%	Na podstawie opinii eksperta ustalono, że w ciągu roku u 50% pacjentów z chorobą w klasie II wg WHO doszło do progresji do klasy III wg WHO. Zakres niepewności określono jako +/- 10% wartości średniej na podstawie opinii eksperta.
Roczna śmiertelność pacjentów	12%	11%	13%	Na podstawie informacji uzyskanych od eksperta. Zakres niepewności określono jako +/- 1% wartości średniej na podstawie opinii eksperta.
Roczna zapadalność na nadciśnienie płucne w przeliczeniu na 1 mln mieszkańców	3,26	2,94	3,59	Na podstawie informacji uzyskanych od eksperta przyjęto, że rocznie obserwuje się 100 nowych przypadków TNP. Zakres niepewności określono jako +/- 10 nowych przypadków w ciągu roku na podstawie opinii eksperta.
Udział pacjentów noworozpoznanych znajdujących się w III klasie wg WHO wśród pacjentów noworozpoznanych	60%	50,2%	69,1%	Na podstawie informacji uzyskanych od eksperta. Zakres niepewności obliczono na podstawie rozkładu dwumianowego [47].
Udział pacjentów noworozpoznanych znajdujących się w II klasie wg WHO wśród pacjentów noworozpoznanych	15%	9,3%	23,3%	Na podstawie informacji uzyskanych od eksperta. Zakres niepewności obliczono na podstawie rozkładu dwumianowego [47].

Mając na uwadze niepewność uzyskanych informacji w ramach niniejszej analizy rozpatrywano trzy scenariusze zakresu wpływu ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego:

- **scenariusz najbardziej prawdopodobny** - uwzględniający średnie wartości parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia,
- **scenariusz minimalny** - uwzględniający wartości dolnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia; stopnie przejęcia innych preparatów mniejsze o 50%,

- **scenariusz maksymalny** - uwzględniający wartości górnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia; stopnie przejścia innych preparatów większe o 50%,.

Na uwagę zasługuje fakt, iż wartości otrzymane w ramach scenariuszy minimalnego i maksymalnego są wartościami skrajnymi i ich pojawienie się w praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.

Uwzględniona w ramach niniejszej analizy liczebność populacji dotyczy liczby pacjentów żyjących w punkcie środkowym roku (ang. *midpoint population*).

Liczebność ww. populacji określono jako średnią liczbę pacjentów żyjących na początku roku i pod jego koniec. W obliczeniach uwzględniono zarówno śmiertelność analizowanych pacjentów, jak i możliwość zwiększania się analizowanej populacji w wyniku progresji choroby wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w II klasie czynnościowej wg WHO lub nowych rozpoznań w horyzoncie analizy – uwzględniono populację otwartą dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.

W ramach analizy uwzględniono pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” oraz kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich.

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (idiopatyczne lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg WHO w kolejnych 3 latach analizy, a także liczebność populacji w podziale na pacjentów rozpoczynających i kontynuujących leczenie w ramach programu lekowego. **Tak oszacowaną populację stanowią wszyscy chorzy, u których tadalafil może być zastosowany. Jest to również populacja docelowa wskazana we wniosku.** Przedstawiona liczebność dotyczy wartości zaokrąglonych do liczb całkowitych.

**Tabela 3. Wielkość populacji chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w III klasie czynnościowej wg WHO w kolejnych latach analizy.**

Scenariusz analizy:	minimalny	najbardziej prawdopodobny	maksymalny
Rok 1	212	243	278
Rok 2	216	260	311
Rok 2	219	273	338

**Tabela 4. Wielkość populacji chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w III klasie czynnościowej wg WHO w kolejnych latach analizy w podziale na pacjentów rozpoczynających (nowi) oraz kontynuujących leczenie w ramach PL (programu lekowego).**

Scenariusz analizy:	minimalny		najbardziej prawdopodobny		maksymalny		
	Pacjenci:	nowi	kontynuujący	nowi	kontynuujący	nowi	kontynuujący
Rok 1		34	177	<b>49</b>	<b>194</b>	65	213
Rok 2		32	185	<b>46</b>	<b>215</b>	63	248
Rok 2		31	188	<b>44</b>	<b>229</b>	61	277

**Tabela 5. Szczegółowe dane na temat populacji i jej zmian w chwili obecnej (grudzień 2012) – na podstawie informacji od eksperta klinicznego.**

Grupa	Liczba
Dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	500
Noworozpoznani dorośli pacjenci z nadciśnieniem płucnym w ciągu roku	100
Dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej wg WHO	100
Dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO	380
Dorośli pacjenci z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym	250

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana stanowią osoby z tętniczym nadciśnieniem płucnym klasy II i III według klasyfikacji WHO. Na podstawie informacji zawartych w powyższej tabeli, pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II i III klasie wg klasyfikacji WHO jest w Polsce 480.

### 3.6. Kształt rynku w porównywanych scenariuszach

Tadalafil obecnie (grudzień 2012 r.) nie jest finansowany ze środków publicznych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO. Na tej podstawie założono zerowy udział stosowania tego schematu w analizowanej populacji pacjentów w scenariuszu istniejącym.

Istniejącą praktykę leczenia pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie informacji uzyskanych od eksperta (ankieta zawarta jest w rozdziale Informacje uzyskane od eksperta w Aneksie opracowania).

**Tabela 6. Kształt analizowanego rynku schematów farmakoterapii stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (na podstawie informacji uzyskanych od eksperta) w scenariuszu istniejącym.**

Schemat terapeutyczny	Odsetek wykorzystania wśród wszystkich pacjentów	Odsetek wykorzystania w leczeniu I rzutu	Odsetek wykorzystania w leczeniu II rzutu
Sildenafil (I rzut)	52,00%	100%	-
Sildenafil + iloprost (II rzut)	20,00%	-	41,67%
Bozentan (II rzut)*	5,00%	-	10,42%
Iloprost (II rzut)	3,00%	-	6,25%
Treprostynil (II rzut)	20,00%	-	41,67%

\*bozentan w I rzucie stosowany jest tylko w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wadami serca/ zespołem Eisenmengera – pacjenci nieobjęci niniejszą analizą, natomiast w II rzucie stosowany u wszystkich pacjentów w tętniczym nadciśnieniem płucnym [6]. W związku z tym uwzględniono bozentan w II rzucie terapii.

Scenariusz nowy zakłada finansowanie ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych tadalafilu podawanego w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z iloprostem w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO.

Przy określaniu udziału w rynku tadalafilu w monoterapii I rzutu wzięto pod uwagę czynniki mające wpływ na rozpowszechnienie stosowania ocenianego schematu w założonym horyzoncie analizy. Założono, że tadalafil stosowany będzie u pacjentów włączanych do programu lekowego w związku z leczeniem I rzutu oraz, że przejmie pacjentów stosujących inne schematy leczenia. Na podstawie opinii eksperta przyjęto odsetek nowych pacjentów stosujących tadalafil na poziomie 25%, 50% i 60% odpowiednio w 1., 2. i 3. roku analizy (odsetki wśród pacjentów nowołączonych do programu lekowego). Na tej podstawie ustalono stopnie przejść rynku sildenafilu w terapii I rzutu, które wyniosły: 9,7% w pierwszym roku analizy, 26,5% w drugim roku analizy oraz 45,2% w trzecim roku analizy. Obliczony na podstawie powyższych wartości udział tadalafilu w rynku stosowanych schematów wyniesie odpowiednio: 5%, 13,8% oraz 23,5%.

W ramach analiz wrażliwości rozpatrzono scenariusz zakładający, że tadalafil w monoterapii zostanie ustanowiony „terapią inicjującą” i będzie obowiązkowo stosowany u pacjentów włączanych do programu lekowego. Oznacza to, że tadalafil w monoterapii I rzutu leczonych będzie 100% pacjentów włączanych do programu lekowego. Jednocześnie w scenariuszu tym sildenafil przestaje być stosowany w monoterapii w I rzucie i przechodzi do stosowania w ramach terapii II rzutu.

W przypadku stosowania tadalafilu w monoterapii II rzutu założono, że schemat ten przejmie w kolejnych latach 1%, 2,5% oraz 5% pacjentów leczonych bozentanem, iloprostem lub treprostynilem. Założenie przyjęto na podstawie opisu programu lekowego [6] oraz wyników analizy ekonomicznej wskazujących na niższy koszt leczenia tadalafil w odniesieniu do bozentanu, iloprostu i treprostynilu [41].

W przypadku stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem w terapii II rzutu założono, że schemat ten przejmie 15%, 25% oraz 35% pacjentów leczonych sildenafil z iloprostem odpowiednio w 1., 2. oraz 3. roku. Założono, że tadalafil stosowany z iloprostem będzie przejmował wyłącznie udziały sildenafilu stosowanego z iloprostem. Założenia potwierdzono z czołowym ekspertem klinicznym w dziedzinie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce ( [REDACTED] ).

Wpływ zmiany statusu finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych na stopień jej wykorzystania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wpływ zmiany statusu refundacyjnego ocenianej interwencji na stopień jej wykorzystania – odsetek pacjentów, u których stosowane będzie leczenie I i II rzutu tadalafilami oraz leczenie II rzutu duoterapią tadalafilami z iloprostem w ramach nowego scenariusza.**

Terapia	I rzut; tadalafil			II rzut; tadalafil + iloprost			II rzut; tadalafil		
	Stopień wykorzystania tadalafilu u pacjentów nowołączanych do programu lekowego	Przejęcie rynku sildenafilu w terapii I rzutu	Udział w rynku stosowanych schematów	Przejęcie rynku sildenafilu+ iloprostu	Udział w rynku schematów stosowanych w terapii II rzutu	Udział w rynku stosowanych schematów	Stopień przejęcia rynku innych leków II rzutu	Udział w rynku schematów stosowanych w terapii II rzutu	Udział w rynku stosowanych schematów
Rok 1	25%	9,7%	5,0%	15%	6,3%	3,0%	1,0%	0,4%	0,2%
Rok 2	50%	26,5%	13,8%	25%	10,4%	5,0%	2,5%	1,0%	0,5%
Rok 2	60%	45,2%	23,5%	35%	14,6%	7,0%	5,0%	2,1%	1,0%

Liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego zaprezentowano poniżej.



**Tabela 8. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego.**

Liczba pacjentów	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	istniejący scenariusz	nowy scenariusz	istniejący scenariusz	nowy scenariusz	istniejący scenariusz	nowy scenariusz
Pacjenci stosujący tadalafil w I rzucie leczenia	0	12	0	36	0	64
Pacjenci stosujący tadalafil w II rzucie leczenia	0	0	0	1	0	3
Pacjenci stosujący sildenafil w I rzucie leczenia	126	114	135	99	142	78
Pacjenci stosujący sildenafil w II rzucie leczenia	0	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący tadalafil + iloprost w II rzucie leczenia	0	7	0	13	0	19
Pacjenci stosujący sildenafil + iloprost w II rzucie leczenia	49	41	52	39	55	36
Pacjenci stosujący bozentan w II rzucie leczenia	12	12	13	13	14	13
Pacjenci stosujący iloprost w II rzucie leczenia	7	7	8	8	8	8
Pacjenci stosujący treprostynil w II rzucie leczenia	49	48	52	51	55	53
<b>Suma pacjentów</b>	<b>243</b>	<b>243</b>	<b>260</b>	<b>260</b>	<b>273</b>	<b>273</b>

**Tabela 9. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego.**

Liczba pacjentów	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	istniejący scenariusz	nowy scenariusz	istniejący scenariusz	nowy scenariusz	istniejący scenariusz	nowy scenariusz
Pacjenci stosujący tadalafil w I rzucie leczenia	0	4	0	12	0	22
Pacjenci stosujący tadalafil w II rzucie leczenia	0	0	0	1	0	1
Pacjenci stosujący sildenafil w I rzucie leczenia	110	106	113	100	114	92
Pacjenci stosujący sildenafil w II rzucie leczenia	0	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący tadalafil + iloprost w II rzucie leczenia	0	3	0	5	0	8
Pacjenci stosujący sildenafil + iloprost w II rzucie leczenia	42	39	43	38	44	36
Pacjenci stosujący bozentan w II rzucie leczenia	11	11	11	11	11	11
Pacjenci stosujący iloprost w II rzucie leczenia	6	6	6	6	7	6
Pacjenci stosujący treprostynil w II rzucie leczenia	42	42	43	43	44	43
<b>Suma pacjentów</b>	<b>212</b>	<b>212</b>	<b>216</b>	<b>216</b>	<b>219</b>	<b>219</b>

**Tabela 10. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego.**

Liczba pacjentów	Rok 1		Rok 2		Rok 3	
	istniejący scenariusz	nowy scenariusz	istniejący scenariusz	nowy scenariusz	istniejący scenariusz	nowy scenariusz
Pacjenci stosujący tadalafil w I rzucie leczenia	0	25	0	74	0	136
Pacjenci stosujący tadalafil w II rzucie leczenia	0	1	0	2	0	5
Pacjenci stosujący sildenafil w I rzucie leczenia	145	120	162	87	176	40
Pacjenci stosujący sildenafil w II rzucie leczenia	0	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący tadalafil + iloprost w II rzucie leczenia	0	13	0	23	0	36
Pacjenci stosujący sildenafil + iloprost w II rzucie leczenia	56	43	62	39	68	32
Pacjenci stosujący bozentan w II rzucie leczenia	14	14	16	15	17	16
Pacjenci stosujący iloprost w II rzucie leczenia	8	8	9	9	10	10
Pacjenci stosujący tadalafil w II rzucie leczenia	56	55	62	61	68	64
<b>Suma pacjentów</b>	<b>278</b>	<b>278</b>	<b>311</b>	<b>311</b>	<b>338</b>	<b>338</b>

### 3.7. Analiza wpływu na skutki zdrowotne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Zespół Centrum HTA Sp. z o. o. Sp. k. [7].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [7] stwierdzono, że stosowanie tadalafilu w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego jest tak samo skuteczne, jak stosowanie sydenafilu. Wyniki przeglądu wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną preparatu tadalafilu stosowanego w dobowej dawce wynoszącej 40 mg w odniesieniu do skuteczności sydenafilu w dawce 60 mg dziennie. Na podstawie przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano badania kliniczne dla porównywanych technologii. Z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że nie ma istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy nimi. Analogiczna sytuacja dotyczyła ambrisentanu, dla którego Rada Przejrzystości wydała opinie świadczącą o braku istotnych różnic [49], [50].

W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono efektów zastosowania porównywanych technologii medycznych ze względu na wykazany w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [7] brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych strategii leczenia lub brak możliwości przeprowadzenia oceny skuteczności klinicznej dostępnych opcji terapeutycznych.

### 3.8. Wydatki i przychody budżetowe - założenia

Celem przeprowadzenia analizy wydatków i przychodów budżetowych było zestawienie konsekwencji kosztowych terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO. W ramach niniejszego opracowania uwzględniono koszty dotyczące wyłącznie stosowania preparatów z analizowanego rynku sprzedaży.

**Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego przy założeniu, że produkt Adcirca® zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. We wszystkich rozważanych opcjach i scenariuszach nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta (terapia w programie lekowym bezpłatna dla pacjenta) i nie wzięto ich pod uwagę w zestawieniach.**

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz które można zaliczyć do kosztów bezpośrednich medycznych. Zidentyfikowano koszty różniące (tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależy od wyboru określonej opcji terapeutycznej) należące do kosztów bezpośrednich medycznych.

Nie zidentyfikowano różniących kosztów bezpośrednich niemedycechnych związanych z terapią analizowanej populacji. Za przyjętym w analizie podejściem przemawia fakt, że koszty bezpośrednie niemedyceczne nie stanowią obciążenia dla płatnika publicznego (NFZ).

Koszty pośrednie nie znajdują zastosowania w przeprowadzonej analizie. Wykonanie analizy kosztów pośrednich było nieuzasadnione z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w wynikach zdrowotnych, co czyni koszty pośrednie kosztami nieróżniącymi. Autorzy raportu uważają je za nieistotne w procesie formułowania rekomendacji opartej na ekonomicznych przesłankach.

Dane kosztowe zebrano w lipcu 2012 roku oraz dokonano ich aktualizacji w grudniu 2012 r. i są one w pełni zgodne z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [48].

Zgodnie z Wytocznymi do przeprowadzania ocen technologii medycznych [4] w analizie wpływu na budżet koszty nie podlegają dyskontowaniu, jest to związane z faktem, iż przedstawia ona przepływ środków finansowych w czasie.

Przy ocenie kosztów terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w III klasie czynnościowej wg WHO posłużono się informacjami przedstawionymi w następujących obowiązujących dokumentach:

- Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych – załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. [36],
- Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne –programy zdrowotne (lekowy) – załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. [37],
- Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych- załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. [38],
- Opis programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” – załącznik nr B.31. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. [6],

- Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [39],
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopad 2012 r. [48].

### **3.8.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu**

W ramach opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO. Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO:

- koszt farmakoterapii (por. rozdział 3.8.3),
- koszt wizyt ambulatoryjnych (por. rozdział 3.8.4),
- koszt hospitalizacji (por. rozdział 3.8.4),
- koszt diagnostyki (por. rozdział 3.8.4).

Zidentyfikowano tylko jedną kategorię kosztową należącą do kosztów różniących: koszt farmakoterapii porównywanych schematów terapeutycznych. Pozostałe kategorie kosztowe (koszt wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz diagnostyki) nie są kosztami różniącymi porównywane schematy leczenia.

Przy ocenie zużycia zasobów przez pacjentów rozpoczynających leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego założono, że będą oni przyjmowali analizowane preparaty przez pół roku, tj. 182,625 dni z uwzględnieniem lat przestępnych<sup>†</sup>.

Wśród pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w latach poprzednich założono, że będą oni przyjmować analizowane preparaty przez cały rok (365,25 dni).

---

<sup>†</sup> Przykładowo w danym roku dwóch pacjentów rozpoczyna leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach PL. Pierwszy pacjent otrzymuje terapię 11 miesięcy (rozpoczyna terapię pod koniec stycznia); drugi – leczony jest przez jeden miesiąc (rozpoczyna terapię pod koniec listopada); średni okres przyjmowania preparatów wśród ww. pacjentów wynosi 6 miesięcy.

Zużycie zasobów medycznych określono metodą opisaną na etapie Analizy ekonomicznej (uwzględniono wpływ śmiertelności pacjentów na wysokość zużycia leków z dokładnością do jednego dnia) [41].

### 3.8.2. Dawkowanie uwzględnionych produktów leczniczych

#### Tadalafil w monoterapii i w leczeniu skojarzonym

Tadalafil w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej podawany jest w dawce 40 mg (2 tabletki po 20 mg) przyjmowanej raz na dobę [3]. **Przyjęte dawkowanie tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego odpowiada warunkom referencyjnych badań klinicznych [7].**

#### Sildenafil w monoterapii i w leczeniu skojarzonym

Sildenafil zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej podawany jest w dawce 20 mg trzy razy na dobę (60 mg/d) [6], [33]. **Dawkowanie sildenafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego odpowiada warunkom referencyjnego badania klinicznego [7].**

#### Iloprost w monoterapii i leczeniu skojarzonym

Według opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” iloprost w monoterapii jest podawany pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym od 6 do 9 razy na dobę w dawce 2,5 µg lub 5 µg substancji czynnej w jednostce, w zależności od tolerancji pacjenta na iloprost [6]. W przypadku stosowania iloprostu w skojarzeniu z sildenafilem, iloprost cechuje podobne dawkowanie, jak w przypadku monoterapii, z tą różnicą, iż maksymalna liczba dziennie przeprowadzanych inhalacji jest zredukowana do 8 [6].

W związku z powyższymi informacjami założono, że średnie dawkowanie iloprostu wyniesie:

- 7,5 ampułki na dobę  $((6+9)/2)$  w monoterapii oraz
- 7 ampułek na dobę  $((6+8)/2)$  w politerapii z sildenafilem lub tadalafilem.

Warto podkreślić, że dawkowanie iloprostu w skojarzeniu z tadalafilem przyjęto na takim samym poziomie, jak dawkowanie w skojarzeniu z sildenafilem tj. 7 ampułek na dobę.

#### Bozentan w monoterapii

Według opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” każdy pacjent rozpoczynający leczenie bozentanem w okresie pierwszych 4 tygodni leczenia stosuje preparaty zawierające 62,5 mg substancji czynnej w jednostce. We wspomnianej pierwszej fazie leczenia

bozentan podawany jest w dziennej dawce ustalonej na poziomie dwóch jednostek bozentanu zawierających 62,5 mg substancji czynnej (125 mg/d) [6].

Po upływie 4 tygodni, leczenie bozentanem wchodzi w fazę podtrzymującą, podczas której preparat ten jest stosowany w dawce 125 mg dwa razy dziennie (250 mg/d) [6].

#### Treprostynil w monoterapii

Preparat Remodulin® (treprostynil) podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej w dawkach rozpoczynających się od 1,25 ng/kg/minutę [6]. Podczas pierwszych czterech tygodni podawania tygodniowe zwiększenie dawki treprostynilu nie powinno przekroczyć 1,25 ng/kg/minutę. W kolejnych tygodniach dawka preparatu może być zwiększana co tygodniowo o wartość 2,50 ng/kg/minutę. Według opisu programu lekowego istotne efekty klinicznie osiągnąć są zazwyczaj przy dawce treprostynilu mieszczącej się w zakresie 15 - 20 ng/kg/minutę [6]. Dawka podtrzymująca wynosi 20,7 ng/kg/min.

Masę ciała pacjenta ustalono w oparciu o informacje uzyskane od eksperta i wynosi ona średnio 75 kg (40 kg – 120 kg)

Podsumowanie przyjętych w opracowaniu schematów dawkowania zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Schemat dawkowania tadalafilu oraz schematów leczenia finansowanych w ramach programu lekowego.**

Schemat leczenia	Rzut leczenia	Dawkowanie
Monoterapia tadalafillem	I, II	40 mg raz na dobę [3]
Monoterapia sildenafilem	I, II (tylko w AW)	60 mg na dobę (3 x 20 mg) [6], [33]
Duoterapia: tadalafil + iloprost	II	tadalafil: 40 mg raz na dobę [3] iloprost: 7 ampułek na dobę [6], [35]
Duoterapia: sildenafil + iloprost	II	sildenafil: 60 mg na dobę (3 x 20 mg) [6], [33] iloprost: 7 ampułek na dobę [6], [35]
Monoterapia iloprostem	II	iloprost: 7,5 ampułki na dobę [6], [35]
Monoterapia bozentanem	II	dawka początkowa: 125 mg na dobę (2 x 62,5 mg) przez 4 tygodnie [6] dawka podtrzymująca: 250 mg na dobę (2 x 125 mg) [6]
Monoterapia treprostynilem	II	dawka początkowa: 1,25 ng/kg/minutę [6] dawka podtrzymująca: 20,7 ng/kg/minutę



### **3.8.3. Koszt produktu leczniczego Adcirca® oraz innych uwzględnionych substancji czynnych**

Na podstawie analizy wskazań do stosowania tadalafilu oraz informacji uzyskanych od Podmiotu odpowiedzialnego ustalono, że finansowanie jego stosowania ze środków publicznych może mieć miejsce w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Szczegółowe informacje odnośnie możliwych sposobów finansowania przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego dla produktu Adcirca® [8].

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu tadalafilu ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, płatnik publiczny ponosił będzie koszt produktu leczniczego Adcirca® na poziomie limitu finansowania w danej grupie limitowej, który w tym przypadku równy jest cenie hurtowej brutto. W przypadku pozytywnego rozpatrzenia rozważanej w opracowaniu decyzji, tadalafil będzie finansowany w osobnej grupie limitowej, analogicznie do pozostałych preparatów finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono sytuację finansowania preparatu tadalafilu we wspólnej grupie limitowej z preparatem sydenafilu.

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny cena producenta netto preparatu Adcirca® (56 tabletek po 20 mg tadalafilu) wynosić będzie [REDACTED]. Cenę hurtową brutto produktu Adcirca® określono na podstawie aktualnie obowiązującej stawki podatku VAT (8%) [1], [40] oraz marży hurtowej (wynoszącej 7%, 6% oraz 5% odpowiednio w roku 2012, 2013 oraz roku 2014 i kolejnych latach) [2]. Kalkulacje ceny hurtowej brutto w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu Adcirca® (tadalafil; opakowanie 56 tab. po 20 mg) na rok 2012, 2013, 2014 i kolejne lata.**

Kategoria	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 oraz lata kolejne
Cena producenta netto	[REDACTED]		
Cena producenta brutto [1], [40]	[REDACTED]		
Cena hurtowa brutto [2]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
Liczba mg substancji czynnej w opakowaniu	[REDACTED] [REDACTED]		
Limit finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt 1 mg tadalafilu dla płatnika publicznego	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]

Płatnik publiczny, decydując się na objęcie finansowaniem ze środków publicznych stosowania tadalafilu w analizowanym wskazaniu, będzie ponosił koszt 1 mg wynoszący [REDACTED] i kolejnych latach.

Koszt substancji czynnych stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” określono na podstawie Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [36] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia [48]. Zgodnie z ww. Obwieszczeniem, każda z analizowanych substancji czynnych finansowana jest w ramach oddzielnej grupy limitowej:

- 1056.0, Bosentan, zawierającą jedną prezentację leku Tracleer® (56 tabletek á 125 mg);
- 1063.0, Iloprost, zawierającą jedną prezentację leku Ventavis® (30 ampułek á 1 ml á 10 mcg);
- 1076.0, Sildenafilum, zawierającą jedną prezentację leku Revatio® (90 tabletek á 20 mg);
- 1083.0, Treprostynilum, zawierającą 3 prezentacje produktu leczniczego Remodulin® (1 mg/ml, 2,5 mg/ml i 5 mg/ml; fiołki á 20 ml).

Koszt 1 mg treprostynilu określono jako średni ważony udziałem w rynku koszt 1 mg substancji. Wielkość sprzedaży poszczególnych opakowań produktu Remodulin® (treprostynil) określono na podstawie [51]. Informacje dotyczące kosztu 1 jednostki substancji przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe dane kosztowe w postaci cen hurtowych brutto oraz limitów finansowania poszczególnych preparatów z daną substancją czynną przedstawiono w rozdziale Aneks.

**Tabela 13. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz substancji czynnych uwzględnionych w opracowaniu dla płatnika publicznego w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach przy założeniu finansowania w osobnych grupach limitowych.**

Substancja czynna	Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego		
		Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014
Sildenafil (5.08.09.0000055)	1 mg	1,3914 zł	1,3784 zł	1,3654 zł
Iloprost (5.08.09.0000029)	1 amp. 10 mcg <sup>^</sup>	64,4543 zł	63,8520 zł	63,2496 zł
Bozentan (5.08.09.0000008)	1 mg	1,5023 zł	1,4882 zł	1,4742 zł
Treprostynil (5.08.09.0000066)	1 mg	678,9351 zł	672,5899 zł	666,2447 zł
Tadalafil*	1 mg	■	■	■

\*na podstawie Tabela 12.

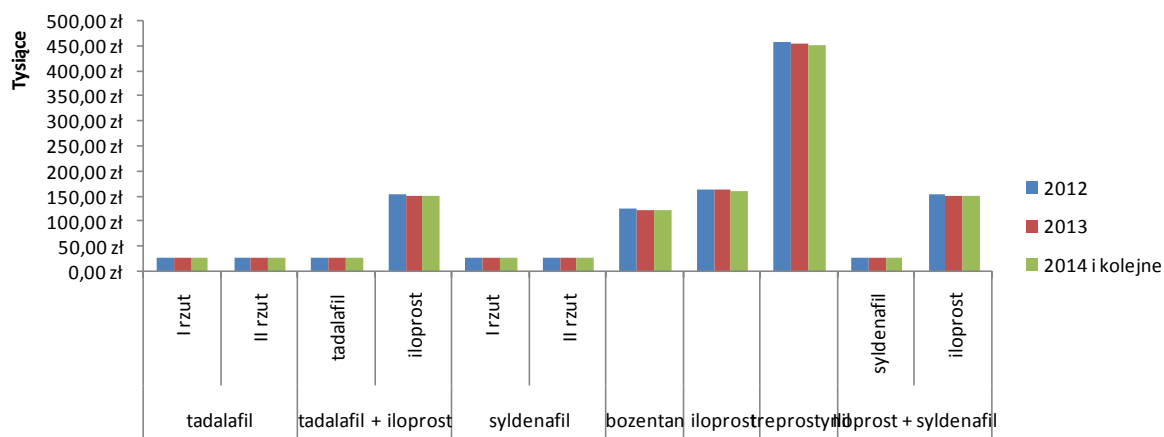
<sup>^</sup> jednostką rozliczeniową iloprostu jest 1 mcg jednak dla potrzeb analizy uwzględniono wartość 10 mcg

W analizie podstawowej założono zgodnie z ustawą o refundacji leków [2], iż produkt leczniczy Adcirca<sup>®</sup> (tadalafil) będzie finansowany w ramach nowo utworzonej grupy limitowej. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości rozpatrzono sytuację, w której preparat tadalafilu (Adcirca<sup>®</sup>) będzie finansowany w tej samej grupie limitowej co preparat sildenafilu (Revatio<sup>®</sup>). Powyższa sytuacja zaprezentowana jest w dwóch wariantach w zależności od preparatu wyznaczającego limit w rozważanej grupie limitowej (Revatio<sup>®</sup> - sildenafil albo Adcirca<sup>®</sup> - tadalafil). Wycenę jednej jednostki rozliczeniowej sildenafilu i tadalafilu w dwóch wyżej wymienionych wariantach przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 14. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz syldenafilu dla płatnika publicznego w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach przy założeniu finansowania w tej samej grupie limitowej.**

Substancja czynna	Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego		
		Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014
Limit wyznacza preparat syldenafilu				
Syldenafil (5.08.09.0000055)	1 mg	1,3914 zł	1,3784 zł	1,3654 zł
Tadalafil	1 mg	■	■	■
Limit wyznacza preparat tadalafilu				
Syldenafil (5.08.09.0000055)	1 mg	0,4084 zł	0,4045 zł	0,4007 zł
Tadalafil	1 mg	■	■	■

Roczne koszty stosowania poszczególnych schematów leczenia zostały przedstawione na wykresach poniżej. Określone one zostały na podstawie kosztów jednostkowych oraz dawkowania poszczególnych substancji czynnych.



**Rysunek 2. Roczny koszt stosowania uwzględnionych schematów leczenia z perspektywy płatnika publicznego (I lub II rzutu) dla pacjentów rozpoczynających terapię w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach.**

### 3.8.4. Koszt wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki związany z realizacją programu lekowego

Ze względu na fakt, iż wszystkie leki uwzględnione w analizie stosowane są doustnie (tadalafil, syldenafil), w postaci inhalacji (iloprost) lub infuzji podskórnych (treprostynil) nie istnieją przesłanki do

stacjonarnej realizacji programu. Ponieważ jednostki realizujące program mogą wydać pacjentowi zapas leku pozwalający maksymalnie na miesięczną kurację założono, że pacjent odbywa 12 wizyt ambulatoryjnych w roku.

Liczba i częstość wizyt czy długość pobytu pacjentów w szpitalu zależy zatem jedynie od konieczności wykonania diagnostyki związanej z monitorowaniem stanu pacjenta w programie lekowym, czy odbioru kolejnej dawki leku. Opis programu nakłada obowiązek wykonania co 3-6 miesięcy (2-4 razy w roku) zestawu badań nieinwazyjnych i co 12-24 miesiące badania hemodynamicznego, które należy do badań inwazyjnych [6]. Można zatem przyjąć, że przeciętny pacjent pojawiając się w jednostce opieki medycznej po odbiór leków będzie miał wykonywane badania nieinwazyjne w trybie ambulatoryjnym (konieczność wykonania badań inwazyjnych nie generuje dodatkowych wizyt ambulatoryjnych). Liczba dni hospitalizacji związanych z diagnostyką inwazyjną została ustalona na poziomie 2,25 wizyty (**średnia** roczna liczba wizyt – 0,75 pomnożona przez **średnią** długość jednej wizyty równą 3 dni).

Koszt diagnostyki – zgodnie z zasadami finansowania programów lekowych – ujęty jest w formę ryczałtu na roczną terapię jednego pacjenta w ramach programu lekowego [38]. Na każdego pacjenta w roku możliwy jest do rozliczenia tylko jeden ryczałt [39].

Badając kształtowanie się kosztu terapii tadalafillem w programie lekowym należy założyć, że lek ten będzie generował nakłady dające się zakwalifikować do takich samych kategorii kosztowych – nakłady na wizyty ambulatoryjne, diagnostykę i świadczenia pobytowe - jak pozostałe substancje obecne w programie.

Pacjenci leczeni w ramach programu lekowego podlegają przewidzianym w opisie programu badaniom koniecznym do wykonania co oznacza, że niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, koszty wizyt ambulatoryjnych, diagnostyki i świadczeń pobytowych uwzględnione w niniejszej analizie nie stanowią kosztów różniących porównywane opcje terapeutyczne.

Wspólne dla wszystkich preparatów koszty świadczeń związanych z realizacją programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” przedstawia poniższa tabela. Koszty te nie uwzględniają hospitalizacji koniecznych do terapii wyjątkowych stanów pacjenta, zaostrzeń przebiegu choroby, itp. Świadczenia, w ramach których odbywa się wydanie pacjentowi leków oraz hospitalizacje zidentyfikowano na podstawie Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [37].

**Tabela 15. Wspólne koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki dla wszystkich schematów leczenia.**

Kategoria kosztowa	Nazwa i numer procedury	Wycena pkt.	Cena punktu [39]	Koszt jednostkowy	Średnia liczba świadczeń na rok	Koszty razem
<b>Koszt wizyt ambulatoryjnych</b>	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)* [37]	2 pkt.	52 zł	104 zł (2*52 zł)	12 [6]	1 248 zł
<b>Koszt hospitalizacji</b>	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)** [37]	9 pkt.		468 zł (9*52 zł)	2,25 [6]	1 053 zł
<b>Koszt diagnostyki</b>	Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli (5.08.08.0000038) [38]	108 pkt.		5 616 zł (108*52 zł)	1 [39]	5 616 zł
<b>Razem</b>						<b>7 917 zł</b>

\*na podstawie Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe; jedyna procedura w ww. Katalogu dla wydania leku ambulatoryjnie.

\*\*na podstawie Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe; jedyna procedura w ww. Katalogu dla rozliczenia hospitalizacji (trwającej ponad 1 dzień) u osoby dorosłej.

Wykazano, że niezależnie od stosowanego schematu leczenia roczny koszt świadczeń pobytowych i świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu lekowego u jednego pacjenta wynosi około 7 917 zł z perspektywy płatnika publicznego.

### 3.9. Analiza wrażliwości

Ponieważ część parametrów wykorzystanych w analizie uznano za niepewne, przeprowadzono analizę wrażliwości, aby zweryfikować stabilność wyników analizy wpływu na budżet dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO. Zakres zmienności parametrów ustalono przy współpracy z ekspertem klinicznym, biorącym udział w realizacji projektu ( [REDACTED] ) oraz w oparciu o [6][34][54][55] i rejestr PHPOL.

Uwzględnione w ramach analizy wrażliwości parametry niepewne przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Parametry niepewne zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet.**

Parametr analizy wrażliwości	Wartość podstawowa	Wartość minimalna (konsultowane z ekspertem klinicznym uczestniczącym w projekcie)	Wartość maksymalna (konsultowane z ekspertem klinicznym uczestniczącym w projekcie)	Referencja
Waga pacjenta (dolna/górna granica przedziału ufności)	75	40	120	Na podstawie opinii eksperta.
Dawka podtrzymująca treprostynilu	20,7 ng/kg/min	15,6 ng/kg/min	25,8 ng/kg/min	Na podstawie rejestru PHPOL (styczeń 2010 roku).
Dawka iloprostu w monoterapii	7,5 amp/d	6,0 amp/d	9,0 amp/d	[6][34][54][55]
Dawka iloprostu w duoterapii	7,0 amp/d	6,0 amp/d	8,0 amp/d	[6][34][54][55]

#### Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie, obok scenariusza najbardziej prawdopodobnego rozważono również scenariusz maksymalny i minimalny liczebności pacjentów (Tabela 3 oraz Tabela 4).

#### Analiza scenariuszy dodatkowych

W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono następujące scenariusze dodatkowe:

- wspólna grupa limitowa Revatio® i Adcirca®; Adcirca® wyznacza limit,
- wspólna grupa limitowa Revatio® i Adcirca®; Revatio® wyznacza limit,
- pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii,
- tadalafil w monoterapii jako terapia inicjująca.

#### **4. Wyniki analizy wpływu na budżet**

W poniższych podrozdziałach zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego liczebności populacji, w postaci całkowitych nakładów płatnika publicznego z tytułu realizacji scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego w 3 kolejnych latach od podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Adcirca® w ramach programu lekowego, w terapii chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie wg WHO. Przedstawiono również koszty różniące uwzględnione w opracowaniu scenariusze.

##### **4.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny**

Wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego liczebności populacji (tadalafil w I rzucie stosowany obok syldenafilu w monoterapii, w II rzucie w duoterapii z iloprostem oraz w monoterapii) przedstawiono w tabelach poniżej.



4.1. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

**Tabela 17. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny .**

Kategoria	Koszty w zł					
	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Koszty farmakoterapii:</b>	<b>30 794 318</b>	<b>34 007 705</b>	<b>36 515 948</b>	<b>30 651 004</b>	<b>33 608 080</b>	<b>35 659 790</b>
Koszt tadalafilu	0	0	0	■	■	■
Koszt sildenafilu	3 977 563	4 356 166	4 653 550	3 641 156	3 369 673	2 773 347
Koszt iloprostu	6 835 843	7 510 197	8 042 961	6 829 082	7 491 628	8 003 188
koszt bozentanu	1 220 994	1 342 269	1 437 955	1 212 272	1 318 299	1 386 600
Koszt treprostynilu	18 759 919	20 799 074	22 381 482	18 625 920	20 427 662	21 582 144
<b>Koszty wizyt ambulatoryjnych:</b>	<b>242 201</b>	<b>268 016</b>	<b>286 512</b>	<b>242 201</b>	<b>268 016</b>	<b>286 512</b>
Wizyty ambulatoryjne kod: 5.08.07.0000004	242 201	268 016	286 512	242 201	268 016	286 512
<b>Koszty hospitalizacji:</b>	<b>204 357</b>	<b>226 139</b>	<b>241 744</b>	<b>204 357</b>	<b>226 139</b>	<b>241 744</b>
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	204 357	226 139	241 744	204 357	226 139	241 744
<b>Koszty diagnostyki:</b>	<b>1 363 352</b>	<b>1 460 723</b>	<b>1 535 189</b>	<b>1 363 352</b>	<b>1 460 723</b>	<b>1 535 189</b>
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	1 363 352	1 460 723	1 535 189	1 363 352	1 460 723	1 535 189

**Tabela 18. Koszty inkrementalne realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny .**

Kategoria	Koszt w zł		
	Koszty inkrementalne		
	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Koszty farmakoterapii:</b>	<b>-143 314 zł</b>	<b>-399 625 zł</b>	<b>-856 158 zł</b>
<b>Koszt tadalafilu</b>	■	■	■
Koszt sildenafilu	-336 407 zł	-986 492 zł	-1 880 203 zł
Koszt iloprostu	-6 761 zł	-18 569 zł	-39 773 zł
koszt bozentanu	-8 721 zł	-23 969 zł	-51 356 zł
Koszt treprostynilu	-133 999 zł	-371 412 zł	-799 339 zł
<b>Koszty wizyt ambulatoryjnych:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Wizyty ambulatoryjne kod: 5.08.07.0000004	0 zł	0 zł	0 zł
<b>Koszty hospitalizacji:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	0 zł	0 zł	0 zł
<b>Koszty diagnostyki:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	0 zł	0 zł	0 zł

**Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; całkowite koszty realizacji porównywanych scenariuszy – scenariusz najbardziej prawdopodobny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Całkowite koszty scenariusza istniejącego	32 604 229 zł	35 962 583 zł	38 579 394 zł
Całkowite koszty scenariusza nowego	32 460 915 zł	35 562 958 zł	37 723 235 zł
<b>Inkrementalna zmiana netto</b>	<b>-143 314 zł</b>	<b>-399 625 zł</b>	<b>-856 158 zł</b>

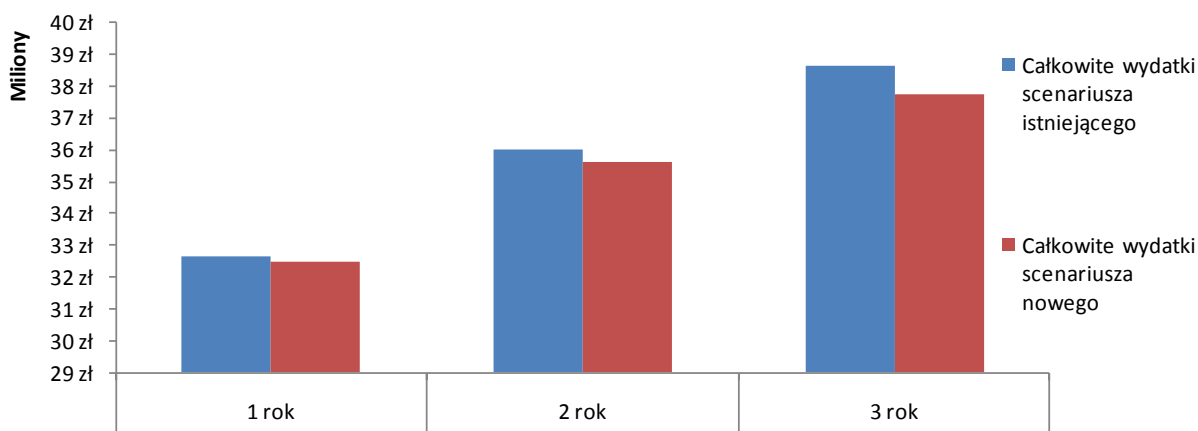
**Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na wnioskowaną technologię – scenariusz najbardziej prawdopodobny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Wydatki na wnioskowaną technologię - scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki na wnioskowaną technologię - scenariusz nowy	342 574 zł	1 000 818 zł	1 914 511 zł
<b>Zmiana inkrementalna</b>	<b>342 574 zł</b>	<b>1 000 818 zł</b>	<b>1 914 511 zł</b>

**Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na leki z grupy limitowej – scenariusz najbardziej prawdopodobny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Wydatki na leki z grupy limitowej Adcirca - scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki na leki z grupy limitowej Adcirca - scenariusz nowy	342 574 zł	1 000 818 zł	1 914 511 zł
<b>Zmiana inkrementalna</b>	<b>342 574 zł</b>	<b>1 000 818 zł</b>	<b>1 914 511 zł</b>

### Całkowite koszty realizacji scenariusza istniejącego i nowego



**Rysunek 3. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywa płatnika publicznego – scenariusz najbardziej prawdopodobny.**

Realizacja nowego scenariusza, uwzględniającego stosowanie produktu leczniczego Adcirca® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego, wiąże się z **oszczędnościami** dla płatnika publicznego.

Oszczędności generowane z perspektywy płatnika publicznego wynikają z niższego kosztu jednostkowego stosowania tadalafilu w odniesieniu do stosowania sydenafilu, bozentanu, iloprostu i treprostynilu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet wykazała, że realizacja scenariusza nowego zakładającego wpisanie tadalafilu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych zamiast scenariusza istniejącego generuje **oszczędności** dla płatnika publicznego w wysokości:

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

W przypadku realizacji scenariusza nowego wydatki na refundację wnioskowanej technologii wyniosą:

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

od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

---

Ze względu na fakt, iż obserwowane oszczędności wynikają z różnicy w koszcie stosowania porównywanych opcji terapeutycznych leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO będą one z wysokim prawdopodobieństwem obserwowane również w praktyce klinicznej.

#### **4.2. Scenariusz minimalny**

Wyniki scenariusza minimalnego liczebności populacji (tadalafil w I rzucie stosowany obok sildenafilu w monoterapii, w II rzucie w duoterapii z iloprostem oraz w monoterapii) przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 22. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz minimalny .**

Kategoria	Koszty w zł					
	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Koszty farmakoterapii:</b>	<b>28 404 013</b>	<b>29 476 859</b>	<b>30 105 846</b>	<b>28 337 720</b>	<b>29 303 952</b>	<b>29 753 845</b>
Koszt tadalafilu	0	0	0	■	■	■
Koszt sildenafilu	3 631 046	3 750 280	3 822 071	3 495 347	3 387 299	3 160 075
Koszt iloprostu	6 258 253	6 474 906	6 605 949	6 255 158	6 466 901	6 589 616
koszt bozentanu	1 118 793	1 157 943	1 181 537	1 114 798	1 147 604	1 160 438
Koszt treprostynilu	17 395 922	18 093 731	18 496 289	17 333 794	17 932 180	18 165 998
<b>Koszty wizyt ambulatoryjnych:</b>	<b>221 277</b>	<b>230 831</b>	<b>235 320</b>	<b>221 277</b>	<b>230 831</b>	<b>235 320</b>
Wizyty ambulatoryjne kod: 5.08.07.0000004	221 277	230 831	235 320	221 277	230 831	235 320
<b>Koszty hospitalizacji:</b>	<b>186 703</b>	<b>194 763</b>	<b>198 551</b>	<b>186 703</b>	<b>194 763</b>	<b>198 551</b>
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	186 703	194 763	198 551	186 703	194 763	198 551
<b>Koszty diagnostyki:</b>	<b>1 188 445</b>	<b>1 215 240</b>	<b>1 229 921</b>	<b>1 188 445</b>	<b>1 215 240</b>	<b>1 229 921</b>
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	1 188 445	1 215 240	1 229 921	1 188 445	1 215 240	1 229 921

**Tabela 23. Koszty inkrementalne realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz minimalny .**

Kategoria	Koszty w zł		
	Koszty inkrementalne		
	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Koszty farmakoterapii:</b>	<b>-66 293 zł</b>	<b>-172 907 zł</b>	<b>-352 001 zł</b>
<b>Koszt tadalafilu</b>	■	■	■
Koszt sildenafilu	-135 698 zł	-362 981 zł	-661 996 zł
Koszt iloprostu	-3 095 zł	-8 005 zł	-16 333 zł
koszt bozentanu	-3 996 zł	-10 339 zł	-21 099 zł
Koszt treprostynilu	-62 128 zł	-161 551 zł	-330 291 zł
<b>Koszty wizyt ambulatoryjnych:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Wizyty ambulatoryjne kod: 5.08.07.0000004	0 zł	0 zł	0 zł
<b>Koszty hospitalizacji:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	0 zł	0 zł	0 zł
<b>Koszty diagnostyki:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	0 zł	0 zł	0 zł

**Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; całkowite koszty realizacji porównywanych scenariuszy – scenariusz minimalny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Całkowite koszty scenariusza istniejącego	30 000 439 zł	31 117 694 zł	31 769 638 zł
Całkowite koszty scenariusza nowego	29 934 145 zł	30 944 786 zł	31 417 637 zł
<b>Inkrementalna zmiana netto</b>	<b>-66 293 zł</b>	<b>-172 907 zł</b>	<b>-352 001 zł</b>

**Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na wnioskowaną technologię – scenariusz minimalny.**

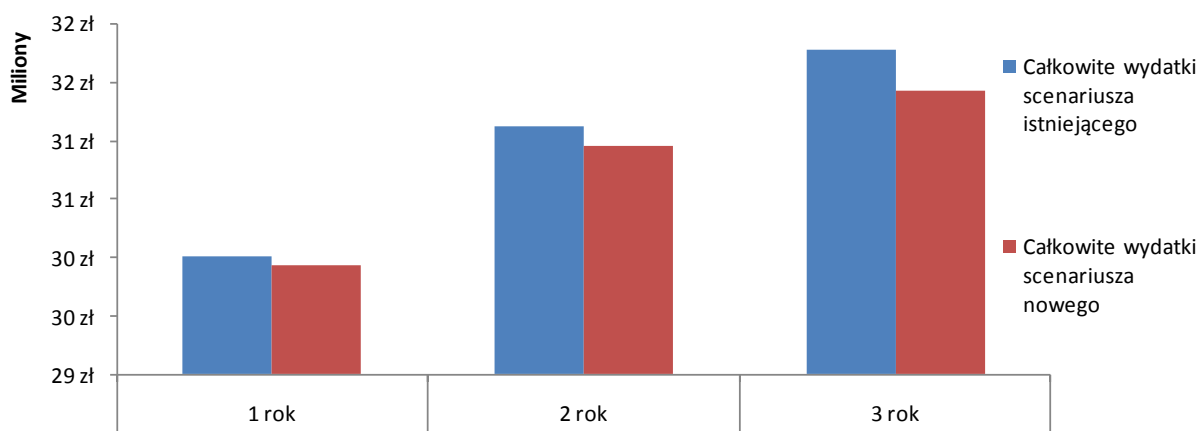
Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Wydatki na wnioskowaną technologię - scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki na wnioskowaną technologię - scenariusz nowy	138 624 zł	369 968 zł	677 718 zł
<b>Zmiana inkrementalna</b>	<b>138 624 zł</b>	<b>369 968 zł</b>	<b>677 718 zł</b>

**Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na leki z grupy limitowej – scenariusz minimalny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Wydatki na leki z grupy limitowej Adcirca - scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki na leki z grupy limitowej Adcirca - scenariusz nowy	138 624 zł	369 968 zł	677 718 zł
<b>Zmiana inkrementalna</b>	<b>138 624 zł</b>	<b>369 968 zł</b>	<b>677 718 zł</b>



### Całkowite koszty realizacji scenariusza istniejącego i nowego



**Rysunek 4. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywa płatnika publicznego – scenariusz minimalny.**

Realizacja nowego scenariusza (wariant minimalny), uwzględniającego stosowanie produktu leczniczego Adcirca® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego, wiąże się z **oszczędnościami** dla płatnika publicznego.

Oszczędności generowane z perspektywy płatnika publicznego wynikają z niższego kosztu jednostkowego stosowania tadalafilu w odniesieniu do stosowania sildenafilu, bozentanu, iloprostu i treprostynilu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet wykazała, że realizacja scenariusza nowego, wariant minimalny, zakładającego wpisanie tadalafilu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych zamiast scenariusza istniejącego generuje **oszczędności** dla płatnika publicznego w wysokości:

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

od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

W przypadku realizacji scenariusza nowego wydatki na refundację wnioskowanej technologii wyniosą:

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

od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

Ze względu na fakt, iż obserwowane oszczędności wynikają z różnicy w koszcie stosowania porównywanych opcji terapeutycznych leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO będą one z wysokim prawdopodobieństwem obserwowane również w praktyce klinicznej.

#### **4.3. Scenariusz maksymalny**

Wyniki scenariusza maksymalnego liczebności populacji (tadalafil w I rzucie stosowany obok sildenafilu w monoterapii, w II rzucie w duoterapii z iloprostem oraz w monoterapii) przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 27. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz maksymalny .**

Kategoria	Koszty w zł					
	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Koszty farmakoterapii:</b>	<b>33 508 039</b>	<b>39 178 630</b>	<b>44 081 848</b>	<b>33 274 799</b>	<b>38 486 906</b>	<b>42 527 390</b>
Koszt tadalafilu	0	0	0	■	■	■
Koszt syldenafilu	4 370 952	5 049 263	5 634 092	3 754 322	3 098 279	1 768 028
Koszt iloprostu	7 492 568	8 696 331	9 743 062	7 481 452	8 664 078	9 670 792
koszt bozentanu	1 337 181	1 553 368	1 741 255	1 322 854	1 511 760	1 647 973
Koszt treprostynilu	20 307 338	23 879 668	26 963 439	20 089 760	23 240 034	25 518 969
<b>Koszty wizyt ambulatoryjnych:</b>	<b>265 965</b>	<b>310 572</b>	<b>346 936</b>	<b>265 965</b>	<b>310 572</b>	<b>346 936</b>
Wizyty ambulatoryjne kod: 5.08.07.0000004	265 965	310 572	346 936	265 965	310 572	346 936
<b>Koszty hospitalizacji:</b>	<b>224 408</b>	<b>262 045</b>	<b>292 727</b>	<b>224 408</b>	<b>262 045</b>	<b>292 727</b>
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	224 408	262 045	292 727	224 408	262 045	292 727
<b>Koszty diagnostyki:</b>	<b>1 563 155</b>	<b>1 747 132</b>	<b>1 900 310</b>	<b>1 563 155</b>	<b>1 747 132</b>	<b>1 900 310</b>
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	1 563 155	1 747 132	1 900 310	1 563 155	1 747 132	1 900 310

**Tabela 28. Koszty inkrementalne realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz maksymalny .**

Kategoria	Koszty w zł		
	Koszty inkrementalne		
	1 rok	2 rok	3 rok
<b>Koszty farmakoterapii:</b>	<b>-233 240 zł</b>	<b>-691 724 zł</b>	<b>-1 554 458 zł</b>
<b>Koszt tadalafilu</b>	■	■	■
Koszt sildenafilu	-616 630 zł	-1 950 984 zł	-3 866 064 zł
Koszt iloprostu	-11 115 zł	-32 253 zł	-72 270 zł
koszt bozentanu	-14 327 zł	-41 608 zł	-93 282 zł
Koszt treprostynilu	-217 579 zł	-639 634 zł	-1 444 470 zł
<b>Koszty wizyt ambulatoryjnych:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Wizyty ambulatoryjne kod: 5.08.07.0000004	0 zł	0 zł	0 zł
<b>Koszty hospitalizacji:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	0 zł	0 zł	0 zł
<b>Koszty diagnostyki:</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>	<b>0 zł</b>
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	0 zł	0 zł	0 zł

**Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; całkowite koszty realizacji porównywanych scenariuszy – scenariusz maksymalny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Całkowite koszty scenariusza istniejącego	35 561 568 zł	41 498 379 zł	46 621 820 zł
Całkowite koszty scenariusza nowego	35 328 327 zł	40 806 655 zł	45 067 363 zł
<b>Inkrementalna zmiana netto</b>	<b>-233 240 zł</b>	<b>-691 724 zł</b>	<b>-1 554 458 zł</b>

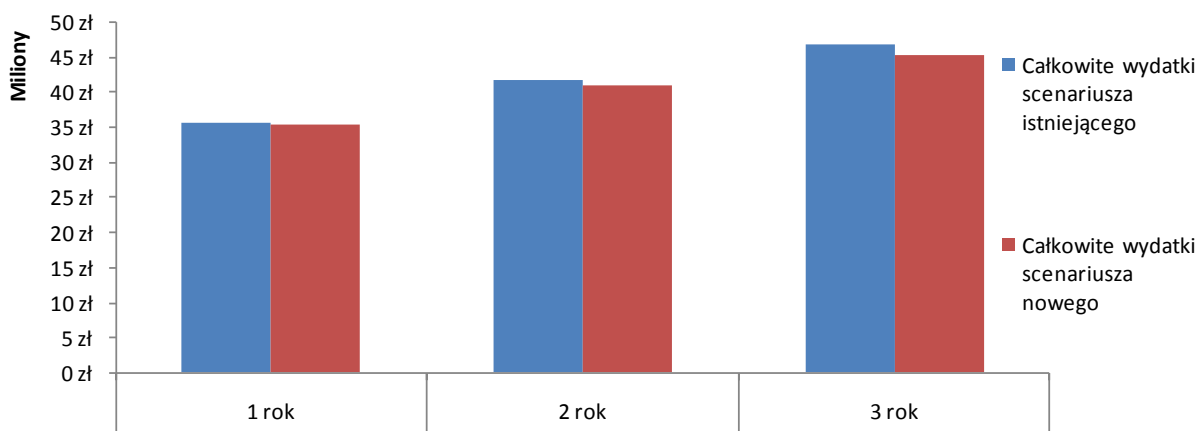
**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na wnioskowaną technologię – scenariusz maksymalny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Wydatki na wnioskowaną technologię - scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki na wnioskowaną technologię - scenariusz nowy	626 411 zł	1 972 755 zł	3 921 628 zł
<b>Zmiana inkrementalna</b>	<b>626 411 zł</b>	<b>1 972 755 zł</b>	<b>3 921 628 zł</b>

**Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na leki z grupy limitowej – scenariusz maksymalny.**

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok
Wydatki na leki z grupy limitowej Adcirca - scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki na leki z grupy limitowej Adcirca - scenariusz nowy	626 411 zł	1 972 755 zł	3 921 628 zł
<b>Zmiana inkrementalna</b>	<b>626 411 zł</b>	<b>1 972 755 zł</b>	<b>3 921 628 zł</b>

### Całkowite koszty realizacji scenariusza istniejącego i nowego



**Rysunek 5. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywa płatnika publicznego – scenariusz maksymalny.**

Realizacja nowego scenariusza (wariant maksymalny), uwzględniającego stosowanie produktu leczniczego Adcirca® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego, wiąże się z **oszczędnościami** dla płatnika publicznego.

Oszczędności generowane z perspektywy płatnika publicznego wynikają z niższego kosztu jednostkowego stosowania tadalafilu w odniesieniu do stosowania sydenafilu, bozentanu, iloprostu i treprostynilu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet wykazała, że realizacja scenariusza nowego, wariant maksymalny, zakładającego wpisanie tadalafilu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych zamiast scenariusza istniejącego generuje **oszczędności** dla płatnika publicznego w wysokości:

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

od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

W przypadku realizacji scenariusza nowego wydatki na refundację wnioskowanej technologii wyniosą:

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

od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

---

Ze względu na fakt, iż obserwowane oszczędności wynikają z różnicy w koszcie stosowania porównywanych opcji terapeutycznych leczenia dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO będą one z wysokim prawdopodobieństwem obserwowane również w praktyce klinicznej.

#### **4.4. Wyniki analizy zużytych zasobów**

W poniższych tabelach przedstawiono zużycie substancji czynnych w mg, świadczeń związanych z podaniem uwzględnionych w opracowaniu schematów terapeutycznych oraz diagnostyką występujących w trakcie terapii tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO, dla rozważanych w opracowaniu opcji.

**Tabela 32. Wyniki analizy zużytych zasobów – scenariusz najbardziej prawdopodobny.**

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wartość inkrementalna		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Liczba mg tadalafilu	0	0	0	169 363	499 501	955 518	169 363	499 501	955 518
Liczba mg sylденаfilu	2 885 645	3 190 413	3 408 214	2 641 589	2 467 916	2 031 172	-244 057	-722 497	-1 377 042
Liczba ampulek iloprostu	107 058	118 739	127 162	106 952	118 445	126 533	-106	-294	-629
Liczba mg bozentanu	820 428	910 506	975 414	814 568	894 247	940 578	-5 860	-16 259	-34 836
Liczba mg treprostynilu	27 892	31 218	33 593	27 693	30 661	32 394	-199	-557	-1 200
Liczba wizyt ambulatoryjnych kod: 5.08.07.0000004	2 329	2 577	2 755	2 329	2 577	2 755	0	0	0
Liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	437	483	517	437	483	517	0	0	0
Liczba diagnostyk w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	243	260	273	243	260	273	0	0	0



**Tabela 33. Wyniki analizy zużytych zasobów; liczba pacjentów leczonych danym schematem – scenariusz najbardziej prawdopodobny.**

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wartość inkrementalna		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
tadalafil I rzut	0	0	0	12	36	64	12	36	64
tadalafil II rzut	0	0	0	0	1	3	0	1	3
tadalafil + iloprost	0	0	0	7	13	19	7	13	19
syldenafil	126	135	142	114	99	78	-12	-36	-64
bozentan	12	13	14	12	13	13	0	0	0
iloprost	7	8	8	7	8	8	0	0	0
treprostynil	49	52	55	48	51	53	0	-1	-2
syldenafil + iloprost	49	52	55	41	39	36	-7	-13	-19
<b>Razem</b>	<b>243</b>	<b>260</b>	<b>273</b>	<b>243</b>	<b>260</b>	<b>273</b>	0	0	0

**Tabela 34. Wyniki analizy zużytych zasobów – scenariusz minimalny.**

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wartość inkrementalna		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Liczba mg tadalafilu	0	0	0	68 533	184 648	338 244	68 533	184 648	338 244
Liczba mg sylденаfilu	2 634 254	2 746 668	2 799 247	2 535 807	2 480 824	2 314 408	-98 447	-265 843	-484 839
Liczba ampulek iloprostu	98 012	102 371	104 443	97 963	102 244	104 184	-48	-127	-258
Liczba mg bozentanu	751 756	785 472	801 477	749 071	778 459	787 165	-2 685	-7 013	-14 312
Liczba mg treprostynilu	25 864	27 158	27 762	25 772	26 915	27 266	-92	-242	-496
Liczba wizyt ambulatoryjnych kod: 5.08.07.0000004	2 128	2 220	2 263	2 128	2 220	2 263	0	0	0
Liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	399	416	424	399	416	424	0	0	0
Liczba diagnostyk w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	212	216	219	212	216	219	0	0	0

**Tabela 35. Wyniki analizy zużytych zasobów; liczba pacjentów leczonych danym schematem – scenariusz minimalny.**

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wartość inkrementalna		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
tadalafil I rzut	0	0	0	4	12	22	4	12	22
tadalafil II rzut	0	0	0	0	1	1	0	1	1
tadalafil + iloprost	0	0	0	3	5	8	3	5	8
syldenafil	110	113	114	106	100	92	-4	-12	-22
bozentan	11	11	11	11	11	11	0	0	0
iloprost	6	6	7	6	6	6	0	0	0
treprostynil	42	43	44	42	43	43	0	0	-1
syldenafil + iloprost	42	43	44	39	38	36	-3	-5	-8
<b>Razem</b>	<b>212</b>	<b>216</b>	<b>219</b>	<b>212</b>	<b>216</b>	<b>219</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tabela 36. Wyniki analizy zużytych zasobów – scenariusz maksymalny.**

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wartość inkrementalna		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Liczba mg tadalafilu	0	0	0	309 688	984 587	1 957 255	309 688	984 587	1 957 255
Liczba mg sylденаfilu	3 171 042	3 698 030	4 126 353	2 723 688	2 269 149	1 294 886	-447 354	-1 428 881	-2 831 467
Liczba ampulek iloprostu	117 343	137 492	154 042	117 169	136 982	152 899	-174	-510	-1 143
Liczba mg bozentanu	898 498	1 053 702	1 181 152	888 871	1 025 478	1 117 876	-9 627	-28 224	-63 276
Liczba mg treprostynilu	30 193	35 842	40 471	29 869	34 882	38 303	-323	-960	-2 168
Liczba wizyt ambulatoryjnych kod: 5.08.07.0000004	2 557	2 986	3 336	2 557	2 986	3 336	0	0	0
Liczba hospitalizacji związanych z wykonaniem programu kod: 5.08.07.0000001	480	560	625	480	560	625	0	0	0
Liczba diagnostyk w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli kod: 5.08.08.0000038	278	311	338	278	311	338	0	0	0

**Tabela 37. Wyniki analizy zużytych zasobów; liczba pacjentów leczonych danym schematem – scenariusz maksymalny.**

Kategoria	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wartość inkrementalna		
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
tadalafil I rzut	0	0	0	25	74	136	25	74	136
tadalafil II rzut	0	0	0	1	2	5	1	2	5
tadalafil + iloprost	0	0	0	13	23	36	13	23	36
syldenafil	145	162	176	120	87	40	-25	-74	-136
bozentan	14	16	17	14	15	16	0	0	-1
iloprost	8	9	10	8	9	10	0	0	-1
treprostynil	56	62	68	55	61	64	-1	-2	-4
syldenafil + iloprost	56	62	68	43	39	32	-13	-23	-36
<b>Razem</b>	<b>278</b>	<b>311</b>	<b>338</b>	<b>278</b>	<b>311</b>	<b>338</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

#### 4.5. Wyniki jedno- i wielokierunkowej analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zbadano, jak zmienia się wnioskowanie na podstawie wyników scenariusza najbardziej prawdopodobnego, po zmianie parametrów analizy w ramach ich zakresu niepewności.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w postaci kosztów całkowitych realizacji obu porównywanych scenariuszy, kosztów refundacji wnioskowanej technologii i kosztów refundacji leków z grupy limitowej, do której należy Adcirca® oraz kosztów inkrementalnych wynikających z zastąpienia scenariusza istniejącego, scenariuszem nowym.

W przypadku finansowania preparatu tadalafilu (Adcirca®) w tej samej grupie limitowej co preparatu syldenafilu (Revatio®), przy czym limit wyznaczać będzie preparat tadalafilu (Adcirca®), oszczędności wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wynosić będą:

██  
██  
██

W powyższym scenariuszu wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację wnioskowanej technologii wynosić będą:

██  
██  
██

Natomiast wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację leków z grupy limitowej produktu Adcirca® wynosić będą:

██  
██  
██

W przypadku finansowania preparatu tadalafilu (Adcirca®) w tej samej grupie limitowej co preparatu syldenafilu (Revatio®), przy czym limit wyznaczać będzie preparat syldenafilu (Revatio®), oszczędności wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wynosić będą:

██  
██  
██

W powyższym scenariuszu wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację wnioskowanej technologii wynosić będą:

[REDACTED]

Natomiast wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację leków z grupy limitowej produktu Adcirca® wynosić będą:

[REDACTED]

Uwzględnienie zakresu niepewności dla zidentyfikowanych w opracowaniu wartości parametrów niepewnych nie wpływa na wnioski z niniejszej analizy. Niezależnie od wartości parametrów niepewnych oraz od realizowanego scenariusza podjęcie finansowania produktu leczniczego Adcirca® w ramach programu lekowego generuje **oszczędności** z perspektywy płatnika publicznego [Tabela 38].

**W ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania w odniesieniu do scenariusza najbardziej prawdopodobnego i wykazano stabilność wnioskowania w obliczu zmian parametrów niepewnych.**

**Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości.**

Scenariusz analizy wrażliwości	porównywany scenariusz	Całkowite wydatki z budżetu płatnika publicznego			Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację wnioskowanej technologii			Wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację leków z grupy limitowej produktu Adcirca		
		2013 rok	2014 rok	2015 rok	2013 rok	2014 rok	2015 rok	2013 rok	2014 rok	2015 rok
Scenariusz minimalny wielkości populacji docelowej	istniejący	██████	██████	██████	█	█	█	█	█	█
	nowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>różnica</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scenariusz maksymalny wielkości populacji docelowej	istniejący	██████	██████	██████	█	█	█	█	█	█
	nowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>różnica</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wspólna grupa limitowa Revatio i Adcirca; Adcirca wyznacza limit - scenariusz najbardziej prawdopodobny wielkości populacji	istniejący	██████	██████	██████	█	█	█	██████	██████	██████
	nowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>różnica</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wspólna grupa limitowa Revatio i Adcirca; Adcirca wyznacza limit - scenariusz minimalny wielkości populacji	istniejący	██████	██████	██████	█	█	█	██████	██████	██████
	nowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>różnica</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wspólna grupa limitowa Revatio i Adcirca; Adcirca wyznacza limit - scenariusz maksymalny wielkości populacji	istniejący	██████	██████	██████	█	█	█	██████	██████	██████
	nowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>różnica</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wspólna grupa limitowa Revatio i Adcirca; Revatio wyznacza limit - scenariusz najbardziej prawdopodobny wielkości populacji	istniejący	██████	██████	██████	█	█	█	██████	██████	██████
	nowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	<b>różnica</b>	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████





	<b>różnica</b>	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dawka iloprostu w duoterapii - dolna granica	istniejący	████	████	████	█	█	█	█	█	█
	nowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	<b>różnica</b>	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Dawka iloprostu w duoterapii - górna granica	istniejący	████	████	████	█	█	█	█	█	█
	nowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	<b>różnica</b>	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii	istniejący	████	████	████	█	█	█	█	█	█
	nowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	<b>różnica</b>	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Tadalafil jako terapia inicjująca, scenariusz najbardziej prawdopodobny wielkości analizowanej populacji	istniejący	████	████	████	█	█	█	█	█	█
	nowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	<b>różnica</b>	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Tadalafil jako terapia inicjująca, scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji	istniejący	████	████	████	█	█	█	█	█	█
	nowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	<b>różnica</b>	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Tadalafil jako terapia inicjująca, scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji	istniejący	████	████	████	█	█	█	█	█	█
	nowy	████	████	████	████	████	████	████	████	████
	<b>różnica</b>	████	████	████	████	████	████	████	████	████

## **5. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych**

Decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Adcirca<sup>®</sup> ze środków publicznych w ramach programu lekowego zapewni pacjentom dostęp do analizowanej interwencji i tym samym zwiększy różnorodność schematów terapeutycznych.

Stosowanie produktu leczniczego Adcirca<sup>®</sup> w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Analizowany produkt leczniczy wydawany jest na receptę i jest podawany w formie tabletek. Leczenie produktem leczniczym Adcirca<sup>®</sup> przebiega w warunkach ambulatoryjnych i powinno być rozpoczynane oraz nadzorowane przez lekarza dysponującego doświadczeniem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) w przypadku podawania tadalafilu są analogiczne, jak w przypadku innych schematów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Stosowanie analizowanego schematu nie wymaga zapewnienia żadnych dodatkowych środków ostrożności. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie terapię tętniczego nadciśnienia płucnego będą w stanie prowadzić również terapię produktem leczniczym Adcirca<sup>®</sup>.

Uważa się, że decyzja o finansowaniu produktu leczniczego Adcirca<sup>®</sup> nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony NFZ z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego produktu leczniczego, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia itp.).

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Adcirca<sup>®</sup> ze środków publicznych nie powinna wpłynąć na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia, skutkiem czego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

## 6. Aspekty etyczne i społeczne

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet sugerują, że realizacja nowego scenariusza zmniejszy wydatki z budżetu płatnika publicznego.

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Adcirca® nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, jedynie stwarza konieczność dokonania zmian w przepisach poprzez wprowadzenie tadalafilu do programu lekowego „Leczenie tętnicznego nadciśnienia płucnego” (zmiany w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia oraz odpowiednie Zarządzenie Prezesa NFZ) dla analizowanego wskazania. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród pacjentów, u których jest ona wskazana (dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie wg WHO).

Mając na uwadze specyfikę analizowanego stanu chorobowego, należy się spodziewać dużej korzyści wśród małej grupy pacjentów.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki kliniczne dotyczące osób innych niż stosujące tę technologię.

Rozważana w niniejszym opracowaniu decyzja nie powinna powodować problemów społecznych. Zakłada się, że niekwestionowany będzie równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach.

Pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej:

- poprawi poziom satysfakcji analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego w stosowaniu leku,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania przez pacjenta z analizowanej populacji,
- nie będzie wywoływać lęku,
- nie powinna powodować stygmatyzacji,
- nie będzie generować dylematów moralnych oraz problemów dotyczących płci czy rodzinnych.

Stosowanie produktu leczniczego Adcirca® nie wymaga szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; nie wymaga również zapewnienia pacjentowi poufności postępowania.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o wpisaniu stosowania produktu leczniczego Adcirca® do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych nie zidentyfikowano przeciwników decyzji.

Nie ma żadnych przesłanek mówiących o tym, iż tadalafil mógłby być stosowany poza zarejestrowanymi wskazaniami. Podjęcie jego finansowania nie powinno być krytykowane przez żadne grupy społeczne.

Podsumowanie wpływu podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Adcirca® w ramach programu lekowego na aspekty społeczne, etyczne oraz organizacyjne zostało zawarte w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Analiza SWOT.**

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w ramach programu lekowego (tadalafil w monoterapii w leczeniu I i II rzutu oraz tadalafil w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki, w której produkt leczniczy Adcirca® nie jest finansowany ze środków publicznych
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> <li>• umożliwienie pacjentowi dostępu do ocenianej interwencji – efektywnego klinicznie preparatu,</li> <li>• porównywalna oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do finansowanego ze środków publicznych sildenafilu (istniejąca praktyka kliniczna) [7],</li> <li>• terapia tadalafilami jest tańsza od stosowania jakiegokolwiek opcji terapeutycznej obecnie finansowanej w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [8]</li> </ul>
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zidentyfikowano</li> </ul>
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,</li> <li>• zwiększenie poziomu satysfakcji analizowanych pacjentów z otrzymanej opieki medycznej poprzez zapewnienie dostępu do skutecznego i wygodnego w stosowaniu leku,</li> <li>• zapewnienie równego dostępu do świadczeń,</li> <li>• podjęcie decyzji o finansowaniu Adcirca® w ramach PL nie będzie generować dylematów moralnych wśród lekarzy prowadzących terapię analizowanych pacjentów,</li> <li>• podjęcie decyzji o finansowaniu produktu Adcirca® w ramach PL nie zmieni ani nie spowoduje stygmatyzacji</li> </ul>
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zidentyfikowano</li> </ul>

## 7. Dyskusja

Problem tętniczego nadciśnienia płucnego ze względu na wysoką śmiertelność (większość pacjentów umiera w ciągu 2 do 3 lat od rozpoznania [28], [30], [31]) wymaga przyjęcia strategii walki z chorobą poprzez zwiększenie wykrywalności (nadciśnienie płucne jest z reguły rozpoznawane na późnym etapie choroby) i polepszenia rokowań pacjentów z analizowanej populacji. Powyższe można osiągnąć poprzez umożliwienie klinicytom indywidualnego dostosowania sposobu leczenia do pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

W Polsce realizowany jest program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, w ramach którego pacjenci z nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO mogą być poddawani następującym schematom terapeutycznym:

- stosowanie syldenafilu lub bozentanu (tylko w subpopulacji z wadami serca / zespołem Eisenmengera) w I rzucie leczenia,
- stosowanie bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: syldenafil + iloprost w II rzucie leczenia [5], [6].

W ramach wspomnianego programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w I rzucie leczenia u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń III klasy wg klasyfikacji WHO finansowany jest tylko syldenafil. Pozostałe preparaty stosowane są w terapii II rzutu [6].

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykazano, że realizacja scenariusza nowego, uwzględniającego finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil), stosowanego w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z iloprostem w II rzucie, w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO, w porównaniu do scenariusza istniejącego, w którym produkt leczniczy Adcirca® nie jest finansowany ze środków publicznych, będzie wiązało się z **oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego**.

Koszt 1 mg tadalafilu dla płatnika publicznego określony został na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego o cenie producenta netto równej [REDACTED] (56 tabletek po 20 mg tadalafilu).

Zgodnie z projektem programu lekowego [52] oraz mając na uwadze niższy koszt stosowania tadalafilu od syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz niższy koszt stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem od dostępnej w ramach II rzutu duoterapii syldenafilu z iloprostem [41], w ramach niniejszej analizy założono, że tadalafil w monoterapii będzie podawany w I i II rzucie leczenia

pacjentów włączonych do ww. programu lekowego, a tadalafil w leczeniu skojarzonym stosowany będzie wyłącznie w II rzucie terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna [41] wykazała, że stosowanie w monoterapii tadalafilu jest tańsze od stosowania syldenafilu, bozentanu, iloprostu i treprostynilu.

W przypadku stosowania tadalafilu z iloprostem w terapii II rzutu przyjęto, że ten schemat leczenia stosowany będzie u części pacjentów leczonych dotąd syldenafilem stosowanym z iloprostem. Założono, że tadalafil stosowany z iloprostem przejmował będzie udziały tylko syldenafilu stosowanego z iloprostem ze względu na podobieństwo tych schematów leczenia (duoterapie). Powyższe założenie zostało potwierdzenie przez eksperta klinicznego. Tadalafil w monoterapii w leczenie II rzutu przejmować będzie niewielką ilość pacjentów leczonych pozostałymi monoterapiami.

Obserwowane w opracowaniu oszczędności dla płatnika publicznego wynikają z przejścia przez tadalafil w monoterapii rynku droższego syldenafilu stosowanego w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego oraz droższego bozentanu, iloprostu, treprostynilu w II rzucie leczenia oraz z przejścia przez tadalafil stosowany w skojarzeniu z iloprostem rynku syldenafilu stosowanego z iloprostem w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Stosowanie tadalafilu w monoterapii lub w duoterapii z iloprostem jest tańsze od stosowania odpowiednio syldenafilu w monoterapii lub syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem. Stosowanie tadalafilu w monoterapii jest również tańsze od stosowania bozentanu, iloprostu, treprostynilu.

Po refundacji, produkt Adcirca<sup>®</sup> będzie stosowany u pacjentów kosztem syldenafilu stosowanego w I rzucie, syldenafilu stosowanego z iloprostem oraz pozostałych monoterapii w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. W analizie założono, że wpływ na kształt rynku przejmowanego przez finansowany ze środków publicznych produkt leczniczy Adcirca<sup>®</sup> ma wyłącznie aktualny udział zastępowanego schematu terapeutycznego, tj. im więcej pacjentów aktualnie poddawanych jest leczeniu z wykorzystaniem wskazanego schematu, tym więcej pacjentów z tego schematu zmieni terapię na stosowanie produktu tadalafil w ramach nowego scenariusza. Nie ma przesłanek świadczących, że jakieś inne aspekty wpłyną na kształt przejmowanego rynku poza aktualnym stopniem wykorzystania danego schematu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Biorąc pod uwagę jakość życia pacjenta poddawanego terapii, oceniana technologia medyczna stanowi przełom w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. **W przeciwieństwie do obecnie stosowanych schematów, preparat Adcirca<sup>®</sup> podawany jest raz dziennie pacjentom z analizowanej populacji. W przypadku długoterminowych terapii, mniejsza liczba aplikacji leku może przełożyć się na wyższy *compliance* (ang.) i tym samym na poprawę jakości**

**życia i skuteczności leczenia. Tym samym z perspektywy pacjenta stosowanie tadalafilu jest znacznie wygodniejsze w odniesieniu do stosowania syldenafilu (podawanego trzy razy dziennie), iloprostu (podawanego od 6 do 9 razy dziennie), bozentanu (podawanego dwa razy dziennie) czy treprostynilu (wymagającego ciągłej infuzji podskórnej).**

Wygoda pacjenta i możliwość lepszego stosowania się do zaleceń lekarza świadczą, że oceniany schemat terapeutyczny stanowi najlepszą formę terapii dla pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Stosowanie tadalafilu jest dogodniejszą formą dla pacjenta niż stosowanie jakiegokolwiek innej opcji terapeutycznej obecnie finansowanej w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, a dodatkowo wykazano, że stosowanie tadalafilu w monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest tańsze w odniesieniu do stosowania alternatywnych farmakoterapii (z perspektywy płatnika publicznego).

Jedynym ograniczeniem niniejszego opracowania jest brak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających ekwiwalentność kliniczną porównywanych opcji terapeutycznych w chwili obecnej. Szczegóły ograniczenia przedstawiono w analizie ekonomicznej [41].

**Podsumowując, zwiększając różnorodność finansowanych ze środków publicznych rodzajów terapii pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie wg WHO, specjalista w dziedzinie chorób płuc będzie miał możliwość wyboru najodpowiedniejszego dla danego pacjenta sposobu leczenia. Lepiej dopasowana do pacjenta terapia podniesie skuteczność leczenia i tym samym poprawi rokowanie w przypadku pacjenta z analizowanej populacji.**



## 8. Wnioski końcowe

Realizacja nowego scenariusza uwzględniającego finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w monoterapii I i II rzutu oraz duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie wg WHO oraz przy założeniu stosowania tadalafilu w monoterapii obok syldenafilu w monoterapii w leczeniu I rzutu analizowanego schorzenia generuje **oszczędności** dla płatnika publicznego wynoszące:

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED] od podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji.

**Podsumowując, w niniejszym opracowaniu wykazano, że stosowanie tadalafilu (monoterapia w I i II rzucie oraz duoterapia z iloprostem w II rzucie) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO będzie wiązało się z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego.**

Nie zidentyfikowano aspektów przemawiających za podjęciem negatywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego.

Za podjęciem decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w analizowanym wskazaniu w warunkach polskich przemawiają następujące aspekty:

- nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy tadalafilą oraz syldenafilem [7],
- schematy leczenia (syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil, syldenafil + iloprost) będące komparatorami w analizie ekonomicznej [41], są finansowane ze środków publicznych [5],
- wykazano, że terapia tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO tadalafilą jest tańsza niż stosowanie syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu [41],
- wykazano, że terapia tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO tadalafilą w skojarzeniu z iloprostem jest tańsza niż stosowanie syldenafilu z iloprostem (tańsza także od stosowania treprostynilu finansowanego w ramach programu lekowego) [41],
- zwiększenie różnorodności schematów terapeutycznych dostępnych dla pacjenta, i tym samym możliwości indywidualnego dostosowania terapii do potrzeb pacjenta,

- tadalafil jest najwygodniejszą formą terapii dla pacjenta ponieważ podawany jest raz dziennie (inne finansowane w ramach programu lekowego schematy leczenia wymagają kilkukrotnej aplikacji w ciągu dnia [6]).

## 9. Bibliografia

- [1] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [2] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 roku. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [3] Charakterystyka produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)
- [4] Wytyczne oceny technologii medycznych, AOTM, <http://www.aotm.gov.pl/>; ostatnia aktualizacja: grudzień 2012 r.
- [5] Wykaz programów zdrowotnych (lekowych) – załącznik nr 5 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.
- [6] Opis programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” - załącznik nr B.31. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
- [7] Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w porównaniu do sildenafilu w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (Centrum HTA Sp. z o. o. Sp. k., Kraków, lipiec 2012 r. z aktualizacją w grudniu 2012 r.).
- [8] Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (Centrum HTA Sp. z o. o. Sp. k. , Kraków, lipiec 2012 r. z aktualizacją w grudniu 2012 r.).
- [9] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [10] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [11] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [12] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [13] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [14] The Cost Effectiveness Analysis Registry Database. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR); <https://research.tufts-nemc.org/cear/>
- [15] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [16] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.

- [17] Benbassat J, Baumal R: The time horizons of formal decision analyses. *Q J Med*, 2007. doi:10.1093/qjmed/hcm030.
- [18] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [19] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [20] Ades AE, Lu G, Claxton K: Expected value of sample information calculations in medical decision modeling. *Med Decis Making*. 2004 Mar-Apr;24(2):207-27.
- [21] Materiały informacyjne kursu "Pharmacoeconomic modeling – Advanced". ISPOR 12th Annual European Congress.
- [22] Materiały informacyjne kursu "Discrete event simulation for economic analyses". ISPOR 12th Annual European Congress.
- [23] Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(4):323-32.
- [24] Elizandro D, Taha H: *Simulation of Industrial Systems: Discrete Event Simulation Using Excel/VBA*. Auerbach Publications; 1 edition (17 Dec 2007).
- [25] Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-2903.
- [26] Barst R.J., Oudiz R.J., Beardsworth A. et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:632–43.
- [27] Galie N., Hossein A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:21:2148-2157.
- [28] Tueller C et al.: Epidemiology of pulmonary hypertension: New data from Swiss registry. *Swiss Med WKLY*, 2008. 138(25-26): 379-384.
- [29] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A i wsp.: Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry, *Am J Respir Crit. Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
- [30] Yen-Fu Chen et al.: Clinical and cost effectiveness of treatments for pulmonary arterial hypertension (PAH) within their licensed indications. [www.nice.nhs.uk](http://www.nice.nhs.uk)
- [31] Appelbaum L et al.: Primary pulmonary hypertension in Israel. A national Survey. *Chest*, 2001. 119(6): 1801-1806.
- [32] Galie N., Hoeper M., Humbert M., Torbicki A. et al. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). *Kardiol. Pol.* 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544.

- 
- [33] Charakterystyka produktu leczniczego Revatio® (syldenafil)
- [34] Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis® (iloprost)
- [35] Przeprowadzone na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie ankietowe pod tytułem: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce – istniejąca praktyka" (grudzień 2007 r.); [www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06\\_Badanie\\_Ankietowe\\_PL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf)
- [36] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych – załącznik nr 3 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.
- [37] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne –programy zdrowotne (lekowe) – załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.
- [38] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych - załącznik nr 2 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.
- [39] Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- [40] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [41] Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów (Centrum HTA Sp. z o. o. Sp. k., Kraków, lipiec 2012 r. z aktualizacją w grudniu 2012 r..).
- [42] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A i wsp.: Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry, *Am J Respir Crit. Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
- [43] Portal internetowy Głównego Urzędu Statystycznego <http://www.stat.gov.pl/gus> (ostatnia aktualizacja: 18 grudnia 2012 r.).
- [44] Charakterystyka produktu leczniczego Tracleer® (bozentan)
- [45] Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin® (treprostynil)
- [46] Narodowy program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009 POLKARD. Rejestr tętniczego i zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.
- [47] Wilson, E. B.: "Probable inference, the law of succession, and statistical inference". *Journal of the American Statistical Association* 1927; 22: 209–212.
- [48] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
- [49] Komunikat Agencji Oceny Technologii Medycznych, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=686>
- [50] Analiza Weryfikacyjna Agencji dla Volibris (ambrisentan), zlecenie 048/2012, <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/106-zlecenie-048-2012>
-

- [51] Komunikat DGL z 28.11.2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2012 r.
- [52] Projekt programu lekowego z 26.10.2012 r. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafilami (ICD-10\*, I27, I27.0).
- [53] 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.
- [54] Przeprowadzone na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych badanie ankietowe pod tytułem: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce – istniejąca praktyka" (grudzień 2007 r.); [www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06\\_Badanie\\_Ankietowe\\_PL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf).
- [55] Przeprowadzona na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych analiza wpływu na budżet pod tytułem: "Zastosowanie bosentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostinilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce" (grudzień 2007 r.); [www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06\\_Analiza\\_Wplywu\\_na\\_Budzet.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Analiza_Wplywu_na_Budzet.pdf).

## 10. Aneks

### 10.1. Dane GUS

Tabela 40. Dane GUS dotyczące liczebności i prognozy liczebności populacji Polskiej powyżej 18. roku życia [43].

Rok	Liczebność
2011	30 568 177
2012	30 629 987
2013	30 673 231
2014	30 688 450
2015	30 693 421
2016	30 677 708
2017	30 649 383

### 10.2. Informacje uzyskane od eksperta

#### Kwestionariusz oceny kosztów leczenia idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych pacjentów w III klasie czynnościowej wg WHO (I i II rzut)

Imię i nazwisko: [REDACTED]

Miejsce pracy: [REDACTED]

Poniżej zamieszczono kilka pytań dotyczących praktyki klinicznej w leczeniu idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w III klasie czynnościowej wg WHO w Polsce. Obok każdego pytania pozostawiono wolne miejsce na ewentualne uwagi – każdy Pani/Pana komentarz będzie cenny. **Proszę o wypełnianiu pól w kolorze białym.**

**1. Proszę o podanie liczby dni hospitalizacji oraz częstotliwości w roku dla badania monitorującego polegającego na cewnikowaniu prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej, wykonywanego w ramach programu lekowego "leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego".**

Badanie	Liczba badań w roku	Liczba dni hospitalizacji podczas jednego	Komentarz
---------	---------------------	---	-----------

		badania	
Cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej	0,5-1	3	

**2. Proszę o podanie odsetka dorosłych pacjentów lub liczby pacjentów stosujących poszczególne schematy w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w Polsce, finansowane w ramach programu lekowego "leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego".**

Schemat terapeutyczny	Odsetek wykorzystania wśród pacjentów włączonych do programu lub liczba pacjentów z danym leczeniem wedle aktualnego stanu		Komentarz
Syldenafil (Revatio) I rzut	<b>52,00%</b>		
Bozentan (Trecelear) II rzut	<b>5,00%</b>		
Iloprost (Ventavis) II rzut	<b>3,00%</b>		
Treprostinil (Remodulin) II rzut	<b>20,00%</b>		
Iloprost + Syldenafil II rzut	<b>20,00%</b>		
Razem (musi się równać 100%)	100%		

**3. Jaki odsetek dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO poddanych zostanie leczeniu I rzutu preparatem Adcirca lub Revatio, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu Adcirca ze środków publicznych w ramach programu lekowego "leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" w ramach leczenia I rzutu ?**

Odsetek pacjentów leczonych alternatywnymi interwencjami w ww. wskazaniu	1 rok po podjęciu decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego stosowania	2 rok po podjęciu decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego stosowania tadalafilu (Adcirca) w ww. wskazaniu	3 rok po podjęciu decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego stosowania tadalafilu (Adcirca) w ww. wskazaniu	Komentarz



	tadalafilu (Adcirca) w ww. wskazaniu			
Sildenafil (Revatio) I rzut	75%	50%	40%	
<b>Tadalafil (Adcirca) I rzut</b>	25%	50%	60%	
Razem (musi się równać 100%)	100%	100%	100%	

**4. Proszę o podanie odsetka dorosłych pacjentów stosujących poszczególne schematy w leczeniu II rzutu idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz tętniczego nadciśnieniem płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w przypadku podjęcia decyzji o refundacji preparatu Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego "leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego".**

Odsetek pacjentów leczonych alternatywnymi interwencjami w ww. wskazaniu	1 rok po podjęciu decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego stosowania tadalafilu (Adcirca) w ww. wskazaniu	2 rok po podjęciu decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego stosowania tadalafilu (Adcirca) w ww. wskazaniu	3 rok po podjęciu decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego stosowania tadalafilu (Adcirca) w ww. wskazaniu	Komentarz
Bozentan (Trecelear) II rzut	10%	10%	10%	
Iloprost (Ventavis) II rzut	5%	5%	5%	
Treprostinil (Remodulin) II rzut	30%	30%	30%	
Iloprost + Sildenafil II rzut	40%	30%	20%	
<b>Iloprost + Tadalafil II rzut</b>	15%	25%	35%	
Razem (musi się równać 100%)	100%	100%	100%	

**5. Proszę podać liczbę dorosłych pacjentów w poszczególnych grupach w Polsce.**

Grupa	Liczba	Komentarz
Dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym	500	

Nowo rozpoznani dorośli pacjenci z nadciśnieniem płucnym w ciągu roku	100	
Dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej wg WHO	100	
Dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO	380	
Dorośli pacjenci z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym	250	

**6. Proszę określić strukturę dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce.**

Grupa	Odsetek	Komentarz
Odsetek pacjentów znajdujący się w II klasie czynnościowej wg WHO spośród dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym	30	
Odsetek pacjentów znajdujący się w III klasie czynnościowej wg WHO spośród dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym	50	
Odsetek nowo rozpoznanych pacjentów znajdujący się w II klasie czynnościowej wg WHO spośród dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym	6	jeśli przyjmujemy, że noworozpoznani, to rozpoznania w ciągu ostatniego roku
Odsetek nowo rozpoznanych pacjentów znajdujący się w III klasie czynnościowej wg WHO spośród dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym	24	

**7. Proszę określić odsetek roczny dorosłych pacjentów zapadających na idiopatyczne lub o etiologii kolagenoz tętnicze nadciśnienie płucne z podziałem na II oraz III klasę czynnościową wg WHO.**

Grupa	Odsetek roczny	Komentarz
Nowo rozpoznani dorośli pacjenci znajdujący się w II klasie czynnościowej wg WHO	15	
Nowo rozpoznani dorośli pacjenci znajdujący się w III klasie czynnościowej wg WHO	60	

**8. Proszę określić u jakiego odsetka dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym w roku zaobserwowano progresję choroby z II do III klasy czynnościowej wg WHO oraz u ilu wystąpił zgon.**

Grupa	Odsetek roczny	Komentarz
Dorośli pacjenci z II klasą czynnościową, u których doszło do progresji choroby do III klasy czynnościowej wg WHO	50	
Zgony wśród dorosłych pacjentów	12	

**9. Proszę podać minimalną, średnią oraz maksymalną wagę w kg pacjentów dorosłych z potwierdzonym rozpoznaniem nadciśnienia płucnego.**

Pacjenci	Dorośli (powyżej 18 roku życia)	Komentarz
Minimalna waga w kg	40	
Średnia waga w kg	75	
Maksymalna waga w kg	120	

### 10.3. Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie

Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie określono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [48].

**Tabela 41. Koszt substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.**

Numer grupy limitowej	Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto za opakowanie w 2012 r.	Wysokość limitu finansowania za opakowanie
1076.0	Sildenafilum	Revatio, tabl. powl., 20 mg	90 tabl.	2 504,52 zł	2 504,52 zł
1056.0	Bosentanum	Tracleer , tabl. powl., 0,125 g	56 tabl.	10 515,96 zł	10 515,96 zł
1063.0	Iloprostum	Ventavis , roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 mikrogram	30 amp.a 1 ml	1 933,63 zł	1 933,63 zł
1083.0	Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	13 578,30 zł	13 578,30 zł
1083.0	Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	33 946,91 zł	33 946,91 zł
1083.0	Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	67 894,97 zł	67 894,97 zł

## Spis tabel

Tabela 1. Uwzględnione w ramach porównywanych scenariuszy schematy terapeutyczne. ....	16
Tabela 2. Parametry wykorzystane do określenia liczebności analizowanej populacji w horyzoncie analizy (2013 – 2015). ....	19
Tabela 3. Wielkość populacji chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w III klasie czynnościowej wg WHO w kolejnych latach analizy. ....	20
Tabela 4. Wielkość populacji chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w III klasie czynnościowej wg WHO w kolejnych latach analizy w podziale na pacjentów rozpoczynających (nowi) oraz kontynuujących leczenie w ramach PL (programu lekowego). ..	21
Tabela 5. Szczegółowe dane na temat populacji i jej zmian w chwili obecnej (grudzień 2012) – na podstawie informacji od eksperta klinicznego. ....	21
Tabela 6. Kształt analizowanego rynku schematów farmakoterapii stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (na podstawie informacji uzyskanych od eksperta) w scenariuszu istniejącym. ....	22
Tabela 7. Wpływ zmiany statusu refundacyjnego ocenianej interwencji na stopień jej wykorzystania – odsetek pacjentów, u których stosowane będzie leczenie I i II rzutu tadalafilami oraz leczenie II rzutu duoterapią tadalafilami z iloprostem w ramach nowego scenariusza. ....	24
Tabela 8. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego. ....	25
Tabela 9. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza minimalnego. ....	26
Tabela 10. Liczebność analizowanej populacji uwzględniona w ramach scenariusza maksymalnego. ....	27
Tabela 11. Schemat dawkowania tadalafilu oraz schematów leczenia finansowanych w ramach programu lekowego. ....	32
Tabela 12. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu Adcirca® (tadalafil; opakowanie 56 tab. po 20 mg) na rok 2012, 2013, 2014 i kolejne lata. ....	34
Tabela 13. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz substancji czynnych uwzględnionych w opracowaniu dla płatnika publicznego w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach przy założeniu finansowania w osobnych grupach limitowych. ....	35
Tabela 14. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz sildenafilu dla płatnika publicznego w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach przy założeniu finansowania w tej samej grupie limitowej. ....	36
Tabela 15. Wspólne koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki dla wszystkich schematów leczenia. ....	38
Tabela 16. Parametry niepewne zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet. ....	39
Tabela 17. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny . ....	41
Tabela 18. Koszty inkrementalne realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz najbardziej prawdopodobny . ....	42
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; całkowite koszty realizacji porównywanych scenariuszy – scenariusz najbardziej prawdopodobny. ....	43
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na wnioskowaną technologię – scenariusz najbardziej prawdopodobny. ....	43
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na leki z grupy limitowej – scenariusz najbardziej prawdopodobny. ....	43
Tabela 22. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz minimalny . ....	46
Tabela 23. Koszty inkrementalne realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz minimalny . ....	47
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; całkowite koszty realizacji porównywanych scenariuszy – scenariusz minimalny. ....	48
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na wnioskowaną technologię – scenariusz minimalny. ....	48
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na leki z grupy limitowej – scenariusz minimalny. .	48

Tabela 27. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz maksymalny .....	51
Tabela 28. Koszty inkrementalne realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywy płatnika publicznego w podziale na kategorie kosztów – scenariusz maksymalny . .....	52
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; całkowite koszty realizacji porównywanych scenariuszy – scenariusz maksymalny. ....	53
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na wnioskowaną technologię – scenariusz maksymalny. ....	53
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego; wydatki na leki z grupy limitowej – scenariusz maksymalny. ....	53
Tabela 32. Wyniki analizy zużytych zasobów – scenariusz najbardziej prawdopodobny. ....	56
Tabela 33. Wyniki analizy zużytych zasobów; liczba pacjentów leczonych danym schematem – scenariusz najbardziej prawdopodobny. ....	57
Tabela 34. Wyniki analizy zużytych zasobów – scenariusz minimalny. ....	58
Tabela 35. Wyniki analizy zużytych zasobów; liczba pacjentów leczonych danym schematem – scenariusz minimalny. ....	59
Tabela 36. Wyniki analizy zużytych zasobów – scenariusz maksymalny. ....	60
Tabela 37. Wyniki analizy zużytych zasobów; liczba pacjentów leczonych danym schematem – scenariusz maksymalny. ....	61
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości. ....	64
Tabela 39. Analiza SWOT. ....	69
Tabela 40. Dane GUS dotyczące liczebności i prognozy liczebności populacji Polskiej powyżej 18. roku życia [43]. ....	79
Tabela 41. Koszt substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. ....	84

---

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa wykorzystanego w obliczenia liczebności populacji. ....	18
Rysunek 2. Roczny koszt stosowania uwzględnionych schematów leczenia z perspektywy płatnika publicznego (I lub II rzut) dla pacjentów rozpoczynających terapię w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach. ....	36
Rysunek 3. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywa płatnika publicznego – scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	44
Rysunek 4. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywa płatnika publicznego – scenariusz minimalny. ....	49
Rysunek 5. Koszty całkowite realizacji scenariusza istniejącego oraz nowego z perspektywa płatnika publicznego – scenariusz maksymalny. ....	54

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej procedur medycznych. Centrum skupia się na ocenie wartości klinicznej i konsekwencji finansowych stosowanych procedur medycznych, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się oceną efektywności klinicznej na podstawie wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych (EBM), Oceną Technologii Medycznych (HTA) bądź farmakoekonomiką; głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 8 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 300 projektów, głównie dotyczących oceny efektywności klinicznej oraz opłacalności leków.

**Centrum HTA** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz finansowych zgodnie z **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Założone we wrześniu 2005 roku Centrum HTA zajmuje się usługami konsultingowymi dotyczącymi rynku farmaceutycznego w Polsce. Działalność firmy obejmuje szerokie spektrum usług doradczych dotyczących efektywności leków oraz produktów medycznych a także rynku farmaceutycznego w Polsce.

Produkty oferowane przez Centrum HTA:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę efektywności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce.
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.