



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów

Analiza minimalizacji kosztów

Zestawienie kosztów

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. k.

Os. Mozarta 1/29

31-232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

Mgr Ewa Stawowczyk: aktualizacja wersji opisowej.

Mgr Przemysław Holko: przygotowanie ostatecznej wersji modelu oraz przygotowanie opisu założeń analizy ekonomicznej.

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

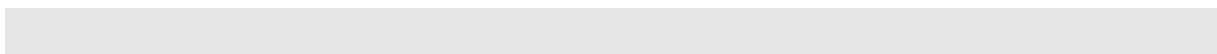
Konflikt interesów

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

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	5
Kluczowe informacje z analizy	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy ekonomicznej	11
2. Problem decyzyjny	12
2.1. Strategia refundacyjna	13
2.2. Charakterystyka analizowanej populacji	14
2.3. Oceniana interwencja	15
2.4. Komparatory	15
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne	17
3. Metody	19
3.1. Strategia analityczna	19
3.2. Perspektywa ekonomiczna	19
3.3. Horyzont czasowy analizy	19
3.4. Ocena wyników zdrowotnych	21
3.5. Uzasadnienie techniki analitycznej	26
3.6. Modelowanie	34
3.7. Ocena kosztów	36
3.8. Dyskontowanie	44
3.9. Metody analizy wrażliwości	45
3.10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej	47
4. Wyniki analizy	48
4.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz zestawienia kosztów-konsekwencji dla monoterapii tadalafilami	49
4.2. Wyniki zestawienia kosztów-konsekwencji dla duoterapii tadalafilami z iloprostem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego	52
4.3. Wyniki analizy wrażliwości	55
4.4. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej	79
5. Ograniczenia analizy	81
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania	82
6.1. Walidacja wewnętrzna	82
6.2. Walidacja konwergencji	82
6.3. Walidacja zewnętrzna	87
7. Dyskusja	88
8. Wnioski końcowe	92
9. Bibliografia	94
10. Aneks	99
10.1. Charakterystyka produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)	99
10.2. Charakterystyka produktu leczniczego Revatio® (syldenafil)	100

10.3. Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis® (iloprost)	101
10.4. Informacje uzyskane od eksperta.....	103
10.5. Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie	107
Spis tabel.....	108
Spis rysunków	108

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

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

Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu (Adcirca®; opakowanie 56 tabletek po 20 mg) w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, w odniesieniu do stosowania syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu (komparatory dla monoterapii tadalafilami oraz duoterapii tadalafilami z iloprostem) lub syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem (komparator dla duoterapii tadalafilami z iloprostem) w ww. wskazaniu w warunkach polskich. Nie zidentyfikowano żadnych kosztów istotnych z perspektywy pacjenta, skutkiem czego wyniki niniejszej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika (płatnik publiczny oraz pacjent) odzwierciedlają również wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.
- ❖ 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 opinię świadczącą o braku istotnych różnic [64], [65]. W związku z powyższym użytą techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów oraz zestawienie kosztów i konsekwencji. Na podstawie analiz minimalizacji kosztów przeprowadzonych w Szkocji oraz Australii podjęto pozytywną decyzję odnośnie finansowania preparatu tadalafil ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach.
- ❖ Zastosowanie preparatu Adcirca® (tadalafil) w monoterapii zamiast syldenafilu, bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO **generuje oszczędności dla płatnika publicznego** w horyzoncie analizy równym 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.
- ❖ Wykazano, że stosowanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem **jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego** w odniesieniu do stosowania syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem oraz treprostynilu. Stosowanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem jest droższe od monoterapii bozentanem oraz iloprostem z perspektywy płatnika publicznego. Należy jednak podkreślić, że w przypadku tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem (duoterapia z iloprostem) rzeczywistym komparatorem jest syldenafil w skojarzeniu z iloprostem, jednakże włączono również monoterapie mając na uwadze potencjalne (niepotwierdzone opinią eksperta) przejęcie tej części rynku.
- ❖ Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą o zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania finansowanego ze środków publicznych preparatu Adcirca® w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA w odniesieniu do syldenafilu, bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w I i II rzucie leczenia oraz zasadności ekonomicznej stosowania analizowanego produktu leczniczego w skojarzeniu z iloprostem w II rzucie terapii w odniesieniu do syldenafilu z iloprostem oraz treprostynilu.
- ❖ Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości generalnie potwierdziły wnioski z analizy podstawowej.
- ❖ Biorąc pod uwagę jakość życia pacjenta poddanego terapii, oceniana technologia medyczna stanowi przełom w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W przeciwieństwie do komparatorów, oceniany 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.

Streszczenie

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu (Adcirca®; opakowanie 56 tabletek po 20 mg) w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, w odniesieniu do stosowania syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu (komparatory dla monoterapii tadalafilu oraz duoterapii tadalafilu z iloprostem) lub syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem (komparator dla duoterapii tadalafilu z iloprostem) w warunkach polskich.

Obecnie stosowanie tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego nie jest finansowane ze środków publicznych. Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO mogą korzystać z opcji leczenia przewidzianych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. Preparaty finansowane w ramach programu obejmują: syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil oraz iloprost stosowany w skojarzeniu z syldenafilem [5], [6]. W ramach wspomnianego programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w I rzucie terapii u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym lub tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń klasy III wg klasyfikacji WHO finansowany jest tylko syldenafil. Pozostałe preparaty stosowane są w terapii II rzutu [6].

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).

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny cena producenta netto preparatu Adcirca® (56 tabletek po 20 mg tadalafilu) wynosi [REDACTED]

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [4] kontekst kliniczny oceny technologii medycznych (schemat PICO, ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawia się następująco:

- populację (P) stanowią dorośli chorzy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO (pacjenci z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, a także tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń),
- ocenianą interwencją (I) jest zastosowanie preparatu Adcirca® (tadalafil) w ww. wskazaniu w terapii I i II rzutu oraz ocenianego preparatu w skojarzeniu w iloprostem w terapii II rzutu,
- komparatorem (C) do porównania z tadalafilu stosowanym w monoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego jest syldenafil, bozentan, iloprost oraz treprostynil w monoterapii, natomiast w przypadku zastosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem, jako odpowiedni komparator wybrano terapię syldenafilem w skojarzeniu z iloprostem. Dodatkowo uwzględniono również bozentan, iloprost oraz treprostynil.
- do efektów zdrowotnych (O) uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: poprawą wydolności wysiłkowej, zmianą klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO lub NYHA, zmniejszeniem uczucia duszności, ryzykiem wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzykiem zgonu w okresie leczenia, a także profil bezpieczeństwa.

Wybór komparatorów został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [4] i został szczegółowo przedstawiony w Analizie problemu decyzyjnego [8].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Zespół Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. pod tytułem „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań” [7].

W ramach analizy efektywności klinicznej po przeprowadzeniu przeglądu medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych technologii medycznych. Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [9].

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 opinię świadczącą o braku istotnych różnic [64], [65]. W związku z powyższym uwzględnioną w niniejszym opracowaniu techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów lub zestawienie kosztów konsekwencji (w przypadku braku możliwości porównania efektywności klinicznej), która zgodna jest z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (§5. Ust. 3. [47]).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono 5-letni horyzont czasowy przy estymacji różnic w kosztach stosowania porównywanych interwencji. Jest to mediana przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji, która jest bliska wartości mediany czasu ekspozycji na tadalafil określonej na podstawie wyników badania PHIRST-2 (określona mediana czasu do pogorszenia wyników zdrowotnych w grupie pacjentów jest niższa od mediany przeżycia całkowitego, ale wobec faktu skończoności rozkładów przeżycia wartość mediany przeżycia całkowitego może być zbliżona do średniego okresu ekspozycji na lek).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Nie zidentyfikowano żadnych kosztów istotnych z perspektywy pacjenta, skutkiem czego wyniki niniejszej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika (płatnik publiczny oraz pacjent) odzwierciedlają również wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. W obliczeniach uwzględniono zasady kalkulacji kosztów programu lekowego definiowane w Zarządzeniu Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [41] oraz przy uwzględnieniu cen i limitów finansowania leków stosowanych w programach lekowych przedstawionych w Obwieszczeniu 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. [48].

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

- koszt farmakoterapii,
- koszt wizyt ambulatoryjnych,
- koszt hospitalizacji,
- koszt diagnostyki.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie preparatu Adcirca® w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg WHO jest strategią optymalną z perspektywy płatnika w warunkach polskich.

Monoterapia tadalafilami jest tańsza w odniesieniu do monoterapii sildenafilami - jedynej opcji leczenia I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w analizowanej populacji uwzględnionej w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [6]. Monoterapia tadalafilami jest również tańsza w odniesieniu do monoterapii bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem, stosowanymi w II rzucie leczenia.

Zastosowanie preparatu Adcirca® (tadalafil) w monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO **generuje oszczędności dla płatnika wynoszące:**

[REDACTED]

w horyzoncie analizy równym 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Zastosowanie Adcirca® (tadalafil) w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO **generuje oszczędności dla płatnika wynoszące:**

[REDACTED]

w horyzoncie analizy równym 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta. Należy jednak podkreślić, że w przypadku tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem (duoterapia z iloprostem) rzeczywistym komparatorem jest sildenafil w skojarzeniu z iloprostem, jednakże włączono również monoterapie mając na uwadze potencjalne (niepotwierdzone opinią eksperta) przejście tej części rynku.

Wpisanie podawania produktu leczniczego Adcirca® do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych znacznie zwiększy możliwość indywidualnego dostosowania terapii do pacjenta.

Podsumowując, w niniejszym opracowaniu wykazano zasadność ekonomiczną finansowania stosowania tadalafilu w monoterapii I oraz II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO w odniesieniu do stosowania sildenafilu, bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w monoterapii oraz wykazano zasadność ekonomiczną finansowania stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem w II rzucie tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO w odniesieniu do stosowania sildenafilu w skojarzeniu z iloprostem (podstawowy komparator) oraz treprostynilu w ramach programu lekowego.

Wpisanie stosowania produktu leczniczego Adcirca® w terapii I i II rzutu (monoterapia) oraz II rzutu (leczenie skojarzone z iloprostem) pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg WHO do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, poza wykazanymi w niniejszym opracowaniu oszczędnościami z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, zwiększy liczbę dostępnych dla pacjenta sposobów leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla pacjenta cierpiącego na tą rzadką, aczkolwiek śmiertelną chorobę.

Biorąc pod uwagę jakość życia pacjenta poddanego terapii, oceniana technologia medyczna stanowi przełom w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W przeciwieństwie do komparatorów, oceniany 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.

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 tadalafilami oraz sildenafilami [7],
- schematy leczenia (sildenafil, bozentan, iloprost, treprostynil, sildenafil + iloprost) będące komparatorami w niniejszej analizie są finansowane ze środków publicznych [5],
- wykazano, że terapia tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO tadalafilami jest tańsza niż stosowanie sildenafilu w I rzucie leczenia (tańsza także od stosowania monoterapii bozentanem, treprostynilem i iloprostem finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [6] w II rzucie leczenia),
- wykazano, że terapia tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO tadalafilami w skojarzeniu z iloprostem jest tańsza niż stosowanie sildenafilu z iloprostem (tańsza także od stosowania monoterapii treprostynilem finansowanym w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [6]),
- 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 schematy leczenia finansowane w ramach programu lekowego wymagają kilkakrotnej aplikacji w ciągu dnia [6]).

1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnik publiczny oraz pacjent) dla stosowania tadalafilu (Adcirca[®]; opakowanie 56 tabletek po 20 mg) w monoterapii w I i II rzucie lub w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, w odniesieniu do stosowania syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu (komparatory dla monoterapii tadalafilu oraz duoterapii tadalafilu z iloprostem) lub syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem (komparator dla duoterapii tadalafilu z iloprostem) w ww. wskazaniu w warunkach polskich. Ze względu na fakt iż nie zidentyfikowano żadnych kosztów po stronie pacjenta ww. perspektywa jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

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).

2. Problem decyzyjny

Nadciśnienie płucne jest rzadkim schorzeniem, charakteryzującym się postępującym wzrostem ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) i oporności naczyniowej bez jawnej przyczyny.

Idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje u 1-2 osób na milion populacji na rok; w Polsce rozpoznaje się je 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.

Tętnicze nadciśnienie płucne ze względu na rzadkie występowanie zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultraradką.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest śmiertelną chorobą o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu – większość pacjentów nie przeżywa 3 lat od rozpoznania [31], [32]. Najbardziej aktualne doniesienia sugerują istotnie wyższą przeżywalność pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poddawanych odpowiednio dobranemu leczeniu – przeżywalność wśród takich pacjentów wzrasta do wartości od 83% do 88% w skali roku [46].

Skutkiem powyższego istnieje pilna potrzeba terapii umożliwiającej poprawę rokowania ww. pacjentów.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) **niniejszej analizy przedstawia się następująco:**

- **populację (P)**, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej interwencji, będą stanowili dorośli chorzy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO (pacjenci z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, a także tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń),
- ocenianą **interwencją (I)** jest zastosowanie preparatu Adcirca® (tadalafil) w ww. wskazaniu (w monoterapii w ramach I i II rzutu lub w terapii skojarzonej z iloprostem w ramach II rzutu),
- jako potencjalne **komparatory (C)** dla ocenianej technologii rozważono: syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil oraz syldenafil w skojarzeniu z iloprostem (leki aktualnie stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego). Duoterapię syldenofilem z iloprostem uwzględniono tylko jako komparator dla duoterapii tadalafillem z iloprostem. Należy podkreślić, że zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego [REDACTED],

podstawowym schematem zastępowanym przez analizowaną duoterapię w leczeniu II rzutu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym będzie stosowanie sydenafilu oraz iloprostu. Dodatkowo za takim podejściem przemawiają zbliżone cechy tadalafilu i sydenafilu zapewniające ich wymienialność (jak w ramach terapii I rzutu) przez co można założyć, że obie duoterapie będą stosowane w dokładnie tych samych grupach chorych. Monoterapie włączono również do grona komparatorów mając na uwadze potencjalne przejęcie tej części rynku,

- do **efektów zdrowotnych (O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: poprawą wydolności wysiłkowej ocenianą na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmianą klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmniejszeniem uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borg'a, ryzykiem wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzykiem zgonu w okresie leczenia, a także bezpieczeństwo ocenianych schematów leczenia mierzone ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych i działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem.

2.1. Strategia refundacyjna

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami preparat Adcirca[®] powinien być wykorzystywany w terapii dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, a także tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń), w klasie czynnościowej II-III wg WHO [3].

Obecnie stosowanie tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego nie jest finansowane ze środków publicznych.

W Polsce jest realizowany program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (kod: 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 sydenafilu lub bozentanu (tylko w subpopulacji z wadami serca / zespołem Eisenmengera) w I rzucie leczenia,
- stosowanie bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: sydenafil + 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 sydenafil. Pozostałe schematy leczenia są zarezerwowane dla terapii II rzutu [5].

Zgodnie z zatwierdzonym projektem programu lekowego [69] w niniejszej analizie założono, że tadalafil w monoterapii będzie podawany w terapii I oraz II rzutu 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 o IV stopniu zaawansowania schorzenia zostali pominięci w ramach niniejszej analizy.

Podsumowując, celem oceny zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne dla finansowania stosowania tadalafilu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej według WHO, założono finansowane ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (monoterapia tadalafilami finansowana w I i II rzucie, a leczenie skojarzone tadalafilami z udziałem iloprostu finansowane w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego).

Rada Konsultacyjna lub Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wydała dotychczas rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych tadalafilu.

2.2. Charakterystyka analizowanej populacji

Populację w niniejszej analizie stanowią pacjenci powyżej 18. roku życia z idiopatycznym lub kolagenozopochodnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według WHO.

Charakterystykę analizowanej populacji ustalono w oparciu o dostępne dane kliniczne odnoszące się do porównania efektywności klinicznej stosowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w odniesieniu do stosowania syldenafilu, a także w oparciu o charakterystykę programu lekowego – "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" (kod: 03.0000.331.02), w ramach którego finansowane jest podawanie syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu lub terapii skojarzonej: syldenafil + iloprost pacjentom z nadciśnieniem płucnym w klasie III wg WHO [5], [6] oraz projekt programu lekowego [69].

Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci, w przypadku których rozszerzenie dostępu do ocenianej technologii medycznej w najwyższym stopniu poprawi wyniki leczenia (monoterapia w I i II rzucie oraz leczenie skojarzone w II rzucie terapii pacjentów w III klasie czynnościowej według WHO).

Analizowana populacja odpowiada zarejestrowanym wskazaniom do stosowania tadalafilu, jednakże ze względu na założenia programu lekowego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" [6] oraz projektu programu lekowego [69] nie uwzględnia wszystkich pacjentów, u których stosowanie tadalafilu jest wskazane.

W ramach opracowania pominięto pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej wg WHO (ponieważ ci pacjenci nie kwalifikują się do ww. programów) [6], [69].

2.3. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi stosowanie preparatu Adcirca[®] (tadalafil) w monoterapii I i II rzutu lub w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO.

Szczegółowe dane kliniczne i właściwości farmakologiczne preparatu Adcirca[®] zamieszczono w rozdziale 10.1. Charakterystyka produktu leczniczego Adcirca[®].

2.4. Komparatory

Wybór komparatorów został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [4] i jest zgodny ze standardami leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce.

Przy podejmowaniu decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (tadalafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w pierwszej kolejności brano pod uwagę aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu tj. rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [33], jak i istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, podyktowaną przede wszystkim realizacją programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [6] oraz opinią eksperta.

Jako potencjalne komparatory dla ocenianej technologii rozważono: sildenafil, bozentan, iloprost, treprostynil oraz sildenafil w skojarzeniu z iloprostem (leki aktualnie stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego) [6].

Tabela 1. Koszt dla płatnika publicznego 1 jednostki rozliczeniowej substancji w kolejnych latach.

Preparat	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 i kolejne lata
	Koszt dla NFZ za 1 jednostkę rozliczeniową		
Adcirca, tabl. Powl., 40 mg	██████	██████	██████
Revatio, tabl. powl., 20 mg	1,3914 zł	1,3784 zł	1,3654 zł
Tracleer , tabl. powl., 0,125 g	1,5023 zł	1,4883 zł	1,4743 zł
Ventavis , roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 mikrogram [^]	64,4543 zł	63,8519 zł	63,2495 zł
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	678,9150 zł	672,5700 zł	666,2250 zł
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	678,9382 zł	672,5930 zł	666,2478 zł
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	678,9497 zł	672,6044 zł	666,2591 zł

[^] jednostką rozliczeniową iloprostu jest 1 mcg jednak dla potrzeb analizy uwzględniono wartość 10 mcg

Komparatorem w ramach niniejszej analizy jest:

- syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil w monoterapii dla porównania z tadalafilu w monoterapii w leczeniu I lub II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego,
- syldenafil w skojarzeniu z iloprostem dla porównania z tadalafilu stosowanym w skojarzeniu z iloprostem (duoterapia z iloprostem) w ramach terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zgodnie z zatwierdzonym projektem programu lekowego [69] uwzględniono również porównanie monoterapii tadalafilu z monoterapiami stosowanymi w II rzucie. Włączenie monoterapii II rzutu ma również na celu ocenę zasadności umieszczenia tadalafilu w I rzucie – niższy koszt tadalafilu będzie świadczył o zasadności umieszczenia go w I rzucie.

W przypadku tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem (duoterapia z iloprostem) rzeczywistym komparatorem jest syldenafil w skojarzeniu z iloprostem, jednakże włączono również monoterapię mając na uwadze potencjalne (niepotwierdzone opinią eksperta) przejęcie tej części rynku.

Wszystkie uwzględnione w ramach niniejszego opracowania komparatory dostępne są bezpłatnie dla pacjenta z analizowanej populacji w ramach realizowanego programu lekowego [5], [6].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów zawarto w Analizie Problemu Decyzyjnego przygotowanej przez Centrum HTA Sp. z o. o. Sp. k. [8].

Charakterystyki Produktów Leczniczych: tadalafilu, sildenafilu, bozentanu, treprostynilu oraz iloprostu znajdują się w Aneksie (10. Aneks).

2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne

W analizie klinicznej zostały ocenione efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające znaczną rolę w przebiegu rozważanej jednostki chorobowej.

Punkty końcowe w analizie klinicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Efektami końcowymi potencjalnie podlegającymi ocenie w odniesieniu do skuteczności tadalafilu w stosunku do wybranych komparatorów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego były skuteczność kliniczna mierzona: poprawą wydolności wysiłkowej ocenianą na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmianą klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO, zmniejszeniem uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borg'a, ryzykiem wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzykiem zgonu w okresie leczenia, a także bezpieczeństwo ocenianych schematów leczenia mierzone ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych i działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem.

Wykorzystane efekty kliniczne (punkty końcowe badań klinicznych) do oceny skuteczności preparatu Adcirca® są efektami istotnymi w praktyce klinicznej [7].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono efektów zastosowania porównywanych technologii medycznych, ze względu na wykazany w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądu systematycznego badań klinicznych [7] brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych strategii leczenia lub brak możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej uwzględnionych opcji terapeutycznych.

Nie uwzględniono różnic w profilach bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych, ze względu na wykazany w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych [7] brak istotnych różnic w profilach bezpieczeństwa porównywanych strategii leczenia lub brak możliwości przeprowadzenia porównania profili bezpieczeństwa uwzględnionych opcji terapeutycznych. Przegląd systematycznych badań klinicznych [7] wykazał jedynie statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi farmakoterapiami odnośnie występowania bólów głowy. Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na raportowaną heterogeniczność pierwotnych wyników w grupach kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator, co mogło prowadzić do przeszacowania wyniku porównania pośredniego. Uznano tym samym, że ból głowy ma zaniedbywalny wpływ na wnioskowanie z niniejszej analizy. Dlatego też ww. działanie niepożądane nie zostało uwzględnione w ramach niniejszego opracowania.

3. Metody

3.1. Strategia analityczna

Niniejsza analiza ekonomiczna została oparta na danych, dotyczących efektywności klinicznej, pochodzących z analizy efektywności klinicznej [7].

W 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 [10]-[14], [16], [17], [19]-[24].

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia, podstawową perspektywą ekonomiczną analizy ekonomicznej jest perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny – Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz osobno płatnika publicznego [4], [47].

Ze względu na brak kosztów różniących porównywane schematy terapeutyczne z perspektywy pacjenta, wyniki dla płatnika są tożsame z wynikami dla płatnika publicznego.

3.3. Horyzont czasowy analizy

Skuteczność porównywanych opcji terapeutycznych manifestuje się w okresie ich podawania. Horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej przy założeniu identycznej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji powinien więc uwzględniać średni okres stosowania analizowanych schematów farmakoterapii.

Nie istnieją wiarygodne dane dotyczące okresu ekspozycji na porównywane leki w warunkach polskich. Długość podawania zależy od wielu czynników, w tym stopnia zaawansowania choroby. Nawet w przypadku dostępności danych polskich dotyczących średniego okresu stosowania interwencji aktualnie uwzględnionych w programie lekowym "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego" (kod: 03.0000.331.02), jest raczej pewne, że pomiędzy interwencjami występowałyby różnice w długości podawania wynikające przede wszystkim z różnej charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem danej interwencji.

W przypadku wnioskowanej technologii nie zostały opublikowane informacje na temat jej stosowania dłuższego niż 68 tygodni (łączy okres obserwacji badania PHIRST-1 i PHIRST-2 raportowany w [67]).

Na podstawie krzywej Kaplan-Meier przedstawionej w ww. doniesieniu naukowym można stwierdzić, że w okresie ekspozycji 68 tygodni przeżycie na terapii przekraczało 70%-80%, co przy prostej ekstrapolacji świadczy o medianie czasu ekspozycji na lek z zakresu od 2,53 do 4,05 lat.

Mając na uwadze brak możliwości wyznaczenia średniej długości stosowania porównywanych interwencji, w ramach niniejszej analizy horyzont czasowy zarówno dla efektów zdrowotnych jak i dla kosztów ustalono na poziomie mediany przeżycia całkowitego pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w klasie III NYHA w warunkach polskich.

Ocenę przeżycia całkowitego dokonano z uwzględnieniem danych uzyskanych od eksperta klinicznego świadczących o średniej 12% (od 11% do 13%) śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji [49] (informacje uwzględniające zarówno wyniki analizy przeżycia pacjentów leczonych w IGiChP w Warszawie w latach 2008-2010 jak i wyniki analizy przeżycia pacjentów włączonych do Rejestru PHPOL w okresie jego realizacji).

Przy braku danych świadczących o zasadności wykorzystania innych modeli parametrycznych przeżycia, w opracowaniu uwzględniono model eksponentialny zakładający stałą w czasie funkcję hazardu wystąpienia zgonu.

Przy uwzględnieniu ww. założenia medianę czasu przeżycia określono ze wzoru [68]:

gdzie:

- to mediana czasu przeżycia całkowitego, w latach,
- to roczna śmiertelność pacjentów z TNP w warunkach polskich.

Określono, że mediana przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji wynosi w przybliżeniu 5 lat, co jest bliskie wartości mediany czasu ekspozycji na tadalafil określonej powyżej na podstawie wyników badania PHIRST-2 (określona mediana czasu do pogorszenia wyników zdrowotnych w grupie pacjentów jest niższa od mediany przeżycia całkowitego, ale wobec faktu skośności rozkładów przeżycia wartość mediany przeżycia całkowitego może być zbliżona do średniego okresu ekspozycji na lek).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono 5-letni horyzont czasowy przy estymacji różnic w kosztach stosowania porównywanych interwencji.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wnioskowanie zmiany długości horyzontu czasowego w okresie od 1 roku do 40 lat (okres w ramach którego więcej niż 99% z analizowanej populacji umiera przy rocznej śmiertelności wynoszącej 12%).

Punkt początkowy analizy ekonomicznej określono na 1 stycznia 2013 roku (moment wpisania wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

W opracowaniu uwzględniono zmienną w czasie wysokość marży hurtowej na leki refundowane, zgodnie z ustawą o refundacji (7% w 2012 roku, 6% w 2013 roku i 5% od 2014 roku) [2].

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia stałej w czasie wysokości marży hurtowej.

3.4. Ocena wyników zdrowotnych

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 opinię świadczącą o braku istotnych różnic [64], [65].

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.5 oraz 3.5).

Szczegóły dotyczące efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji przedstawiono w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. pod tytułem „Analiza efektywności klinicznej produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)” [7].

3.4.1. Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji

Mając na celu identyfikację źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z wnioskowanej populacji przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, *EMBASE*, *PubMed*, *Centre for Reviews and Dissemination*, *NIHR Health Technology Assessment programme*, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat specyficznej dla klas czynnościowych jakości życia/użyteczności pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym; docelowo, jednak bez ograniczeń w kwerendach: empiryczne dane dotyczące jakości życia dorosłego pacjenta z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO (NYHA) w trakcie leczenia tadalafillem i/albo jednym z refundowanych komparatorów,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej i/albo syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne z konwersją wyników metod pośrednich
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

Mając na uwadze, iż odnaleziono kompleksowy przegląd pierwotnych źródeł danych jakości życia pacjentów z analizowanej populacji z datą odcięcia ustaloną na koniec lutego 2007 roku (Chen et al. [60]), przedstawiony poniżej przegląd systematyczny informacji dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji stanowi aktualizację oraz ocenę kompletności przeglądu referencyjnego [60].

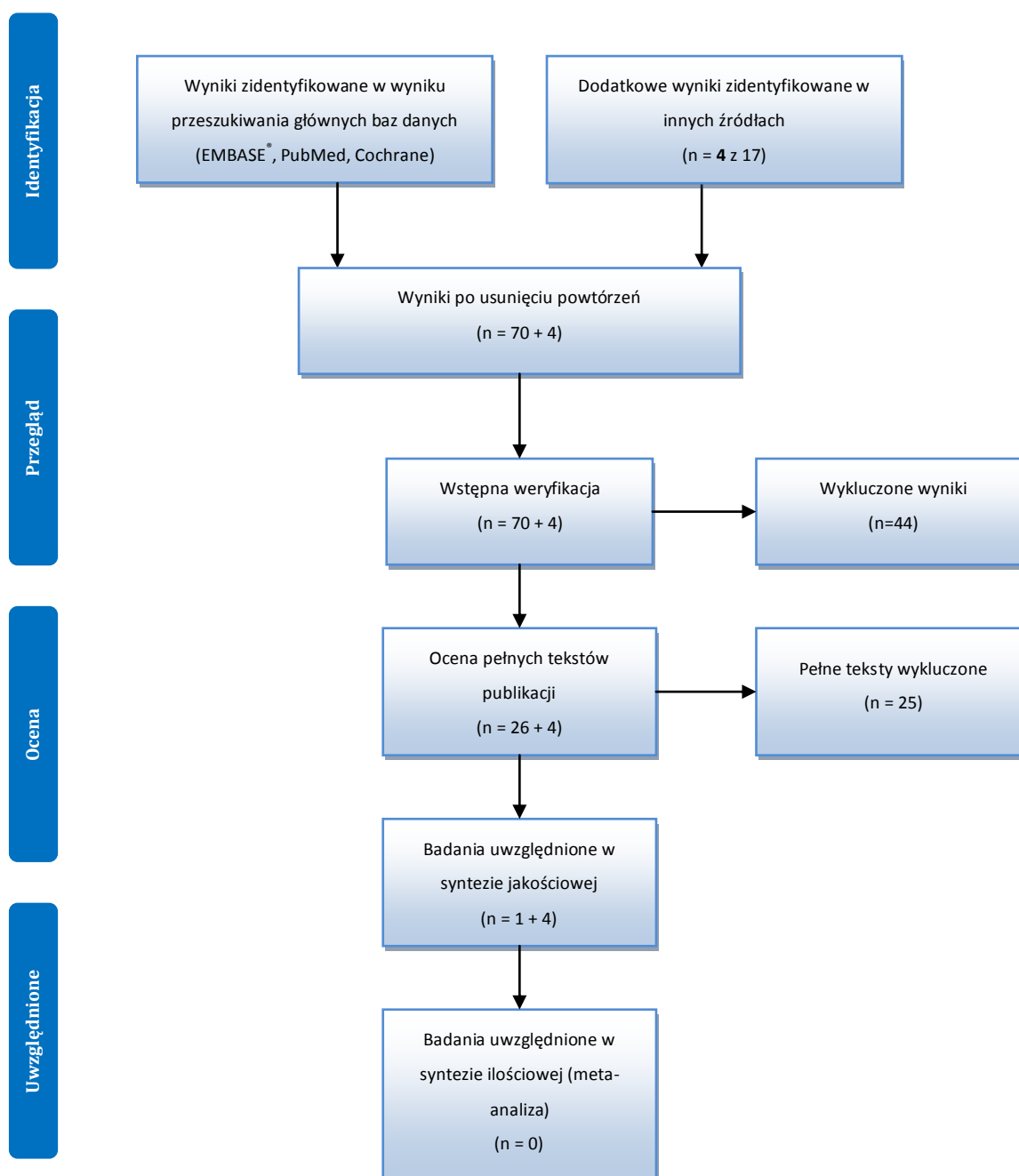
Wyniki przeglądu wraz ze stosowanymi kwerendami przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej (data ostatniego przeszukania: 18 grudnia 2012 roku).

Tabela 2. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji

	Kwerendy	Wynik		
		Embase	Cochrane*	PubMed
#1**	<u>Interwencja</u> tadalafil OR adcirca OR GF-196960 OR IC-351 OR tadalafilii OR tadalafilo OR tadalafilum	3 544	177 + 0 + 4 + 0	1079
#2	<u>Rozpoznanie</u> (pulmonary arterial hypertension) OR (pulmonary artery hypertension) OR (hypertensive pulmonary vascular disease) OR (lung arterial hypertension) OR (lung artery hypertension) OR (pulmonary hypertensive disease) OR (pulmonary hypertensive diseases) OR (pulmonary hypertensive disorder) OR (pulmonary hypertensive disorders)	42 443	855 + 7 + 13 + 29	44 318
#3	<u>Punkty końcowe / typ badania</u> qaly OR (quality adjusted life) OR daly OR dalies OR (disability adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR qwb OR (health gain) OR hrqol OR hye OR hyes OR (health year equivalent*) OR ((state OR health) AND (utility OR utilities)) OR hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol or euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	4 489	27732 + 955 + 888 + 6782	263 624
#4	((new york heart association functional) OR nyha OR who) AND class*	245 967	7601 + 131 + 61 + 852	124 118
#5***	#1 AND #3	0	22 + 0 + 0 + 0	81
#6 ^s	#2 AND #3	0	45 + 0 + 0 + 21	958
#7	#6 AND #4	0	13 + 0 + 0 + 5	138
#8	<u>#7 + ograniczenie:</u> Opublikowane po 1 lutego 2007 – aktualizacja przeglądu Chen et al.	0	5 + 0 + 0 + 1	70
Wyniki przeglądu Chen et al. [60]:		17 badań, w tym 4 włączone (użyteczność		

Kwerendy	Wynik		
	Embase	Cochrane*	PubMed
	skorelowana z klasą czynnościową NYHA): Keogh et al. 2007, Kirsch 2000, Olschewski et al. 2002, Highland et al., 2003 [60]		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, przegląd referencji opublikowanych analiz kosztów-użyteczności – dodatkowe źródła informacji:	Nie odnaleziono dodatkowych informacji		
Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry, dla wyrażen: <i>pulmonary hypertension, PAH, pulmonary arterial hypertension</i> (bez ograniczeń czasu publikacji):	Nie odnaleziono dodatkowych informacji		
Podsumowanie:			
Suma wyszukanych źródeł	70 + 6 + 4 (włączone przed 03.2007) + 0		
Eliminacja powtórzeń między bazami:	69 + 1 + 4 (włączone przed 03.2007) + 0		
Weryfikacja w oparciu o streszczenia:	69 + 1 + 4 (włączone przed 03.2007) + 0		
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:	25 + 1 [^] + 4 (włączone przed 03.2007) + 0		
Uwzględnione w ramach niniejszego opracowania	1 (badanie CAMPHOR 2008 [61]) + 4 (włączone przed 03.2007)		

* przedstawiono wyniki w kolejności: *Trials + Methods Studies + Technology Assessments + Economic Evaluations*; ** uwzględniono tylko przy ***; *** sprawdzono wpływ interwencji na jakość życia; [§] etap sprawdzający kompletność przeglądu Chen et al. [60]; [^] *Meeting Abstract*; <http://ajrcm.atsjournals.org/cgi/reprint/183/1.MeetingAbstracts/A5887>



Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).

Przeprowadzony przegląd potwierdził kompletność informacji zidentyfikowanych przez Chen et al. [60]. Dodatkowo zidentyfikowano tylko jedno pierwotne źródło informacji dotyczące jakości życia z analizowanej populacji - badanie CAMPHOR 2008 [61], ze względu na wielkość próby oraz metody przeprowadzenia stanowiące lepsze źródło informacji niż wszystkie odnalezione w ramach przeglądu [60].

Wyniki badania CAMPHOR 2008 [61] uwzględniono w ramach analizy podstawowej, wpływ uwzględnienia wartości z pozostałych źródeł informacji odnalezionych przez Chen et al. [60] testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wykorzystane wartości jakości życia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wartości użyteczności wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

Klasa czynnościowa	Źródło informacji	Średnia wartość	Dolna granica	Górna granica
III klasa czynnościowa wg WHO (NYHA)	Wariant 1. CAMPHOR 2008 [61]	0,460	0,443	0,477
	Wariant 2. Keogh et al. 2007, cytowane za [60]	0,600	0,398	0,786
	Wariant 3. Olschewski et al., 2002, cytowane za [60]	0,610	0,560	0,660
	Wariant 4. Highland et al., 2003, cytowane za [60]	0,310	0,270	0,350
	Wariant 5. Kirsch, 2000 (TTO, 2-letnie), cytowane za [60]	0,553	0,465	0,641
	Wariant 6. Kirsch, 2000 (TTO, 10-letnie), cytowane za [60]	0,509	0,423	0,595
	Wariant 7. średnia ze wszystkich wariantów + maksymalny zakres	0,507	0,270	0,786

W ramach przeglądu odnaleziono badanie Cicero et al. [63], w którym wykazano potencjalny brak przełożenia wyników badań klinicznych na jakość życia. Założenie o takiej samej jakości życia pacjentów poddawanych wszystkim interwencjom poczyniono na podstawie niskiej sprawności potencjalnego przełożenia punktów końcowych badań, zazwyczaj pierwszorzędowych w postaci 6MWD, na jakość życia. Założenie o takiej samej jakości życia zostało poczynione pomimo doniesień z badania Garin i wsp. [62] sugerujących różnice, jednak założone arbitralnie.

3.5. Uzasadnienie techniki analitycznej

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) stosowanego:

- w terapii I i II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do syldenafilu,
- w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do syldenafilu podawanego w duoterapii z iloprostem.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [7] nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których bezpośrednio oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem względem duoterapii zawierającej syldenafil i iloprost w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, nie zidentyfikowano również żadnych badań klinicznych, które mogłyby zostać potencjalnie wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy analizowanymi duoterapiami. Stąd też wnioskowanie o efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej (tadalafil + iloprost) względem refundowanej technologii opcjonalnej (syldenafil + iloprost) jest aktualnie niemożliwe.

W ramach przeglądu medycznych baz danych [7] odnaleziono natomiast jedno, randomizowane badanie kliniczne [51], w którym oceniano krótkotrwałe efekty hemodynamiczne preparatów z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 tj. tadalafilu lub wardenafilu w porównaniu z syldenafilem oraz tlenkiem azotu podawanym w inhalacji w grupie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Szczegółową charakterystykę badania klinicznego [51], kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badania oraz omówienie wyników przedstawiono w Analizie klinicznej [7].

W badaniu [51] pojedyncze podanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 tj. tadalafilu, syldenafilu lub wardenafilu pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym wskazało na pewne różnice w odniesieniu do właściwości farmakokinetycznych analizowanych preparatów. Najszybsze działanie naczyniorozszerzające obserwowano w przypadku podania wardenafilu, podczas gdy selektywność działania w obrębie krążenia płucnego raportowano tylko po podaniu tadalafilu oraz syldenafilu. Ponadto wykazano selektywność tadalafilu po jednorazowej dawce 60 mg w obrębie krążenia płucnego. Nie zaobserwowano natomiast różnic w poprawie stopnia natlenienia krwi w naczyniach płucnych u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym stosujących tadalafil w porównaniu do syldenafilu. Podobnie istotnych różnic nie raportowano w stosunku do zmian w zakresie pojemności minutowej serca. Autorzy niniejszego badania podkreślają jednak brak możliwości przełożenia krótkotrwałych efektów hemodynamicznych na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia, stąd też

wnioskowanie o wyższej skuteczności któregokolwiek z analizowanych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie raportowanych wyników jest ograniczone [51].

Ze względu na stosunkowo niską wiarygodność oraz wątpliwą jakość wyników odnalezionego badania [51], w którym analizowano zastępcze punkty końcowe w bardzo małej grupie pacjentów, którzy otrzymali jednorazowe dawki ocenianych preparatów, co istotnie ogranicza wnioskowanie w zakresie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tadalafilu w bezpośrednim porównaniu z syldenafilem, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.

W wyniku ponownego przeszukania medycznych baz danych [7] pod kątem identyfikacji badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne porównujące zastosowanie tadalafilu (badanie o akronimie PHIRST) [56]-[57] oraz syldenafilu (badanie o akronimie SUPER) [52]-[55], [58] z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.

Szczegółową charakterystykę badań klinicznych o akronimach PHIRST [56]-[57] oraz SUPER [52]-[55], [58], kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do badań oraz omówienie wyników przedstawiono w Analizie klinicznej [7].

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego uwzględniono tylko wyniki dotyczące zastosowania analizowanych w badaniach o akronimach PHIRST [56]-[57] oraz SUPER [52]-[55], [58] preparatów w dawkach rejestracyjnych wynoszących: 40 mg/dobę dla tadalafilu oraz 20 mg/ 3 razy dobowo w przypadku syldenafilu (10.2). Ponadto, w przypadku badania o akronimie PHIRST [56]-[57] analizowano podgrupę pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem (referencja [59]) tak, aby uzyskać potrzebną do porównania pośredniego porównywalność charakterystyk interwencji pomiędzy badaniem o akronimach PHIRST [56]-[57] i SUPER [52]-[55], [58].

Skuteczność kliniczna stosowania tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (Adcirca®) w porównaniu do syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (porównanie pośrednie)

Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej dla interwencji wnioskowanej (tadalafil) względem refundowanej technologii alternatywnej (syldenafil) w analizowanym wskazaniu na podstawie randomizowanych badań klinicznych o akronimach: PHIRST [56]-[57] i SUPER [52]-[55], [58] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Podsumowanie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w pośrednim porównaniu do syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [59] vs [58].

Analizowany parametr kliniczny	Nr ref.	Okres obserwacji	RB [95% CI]*	Istotność statystyczna różnicy pomiędzy grupami
Poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO	[59] vs [58].	12-16 tygodni	0,61 [0,17; 2,12]	NS

* wartości obliczone przez autorów Analizy klinicznej [7]; NS – wynik nieistotny statystycznie.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego tadalafilu względem syldenafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego wykazano, że **stosowanie tadalafilu w porównaniu z syldenafilem jest równie skuteczne w zakresie poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, dla kombinacji dawek: tadalafil w dawce 40 mg/dobę vs syldenafil w dawce 20 mg/3x na dobę** ($p > 0,05$) [59], [58].

W stosunku do zmiany wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych (główny punkt końcowy obu badań klinicznych) porównanie pośrednie tadalafilu podawanego w dawce 40 mg/dobę względem syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę (poprzez wspólny komparator – placebo) nie było możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak w publikacjach referencyjnych [59], [58] danych dotyczących wyników uzyskanych w grupach kontrolnych lub danych umożliwiających obliczenie parametru WMD przez Autorów niniejszej analizy. Podane wartości zmian dystansu (metry) stanowiły wynik obserwowany w grupach badanych skorygowany automatycznie o wartości raportowane w grupach placebo. Również w przypadku „klinicznego pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” przeprowadzenie porównania pośredniego (tadalafil vs syldenafil) było przeciwwskazane ze **względu na różnicę w definicji złożonego punktu końcowego „kliniczne pogorszenie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego” w odniesieniu do jednej składowej analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym** nie można wyciągać wniosków o skuteczności klinicznej tadalafilu w porównaniu do syldenafilu w zakresie w/w punktów końcowych. Jednakże, na podstawie przedstawionych w obu badaniach wyników i przeprowadzonych analizach zaobserwować można, że zarówno tadalafil podawany w dawce 40 mg/dobę (w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) [59], jak i syldenafil podawany w dawce 20 mg/3 razy na dobę [58], powodują istotne statystycznie zwiększenie wydolności wysiłkowej ocenianej w teście 6-minutowego chodu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (odpowiednio: $p < 0,01$ [59] oraz $45 p < 0,001$ [58]). Ponadto, **w porównaniu z placebo podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę [59] jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne w zakresie pogorszenia klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO** [RR=0,25; 95% CI: 0,06;

0,95; $p < 0,05$]. Zależności takiej nie raportowano w przypadku terapii syldenafilem podawanym w dawce 20 mg/3 razy na dobę [RR=0,43; 95% CI: 0,13; 1,48; $p > 0,05$] [52].

Uzyskane wyniki pozwalają zatem na przyjęcie hipotezy o braku różnic odnośnie skuteczności klinicznej obu leków (*non-inferiority*) w analizowanym wskazaniu.

Ponadto, punktami końcowymi analizowanymi w badaniach, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (grupa pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) [59] względem syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę [58] były:

- zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO obejmująca: prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy o 1 lub o 2 klasy czynnościowe NYHA według klasyfikacji WHO oraz ryzyko braku zmiany klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO [59],
- składowe kliniczne pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego obejmujące: zgon, hospitalizację z powodu nasilenia objawów, konieczność włączenia do terapii innych leków [52],
- zmiany nasilenia duszności w skali Borga [58] (w badaniu o akronimie PHIRST [56]-[57] podano jedynie informację o braku różnic pomiędzy zastosowanymi interwencjami),
- jakość życia w badaniu o akronimie SUPER w badaniu o akronimie PHIRST podano jedynie informacje dotyczące oceny jakości życia w populacji ogólnej biorącej udział w badaniu (czyli u pacjentów bez względu na przyjmowanie lub nie bozentanu),
- zmiany parametrów hemodynamicznych w badaniu o akronimie SUPER [58] oraz w badaniu o akronimie PHIRST podano jedynie dla populacji ogólnej (referencja [56]).

Analiza wszystkich powyższych wyników, jak również pozostałych wyników ocenianych w odniesieniu do populacji ogólnej biorącej udział w badaniu o akronimie PHIRST, została szczegółowo przedstawiona i omówiona w analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [7].

Profil bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (Adcirca®) w porównaniu do syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (porównanie pośrednie).

Przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych było możliwe jedynie dla następujących punktów końcowych: bólu głowy, **biegunki, bólu pleców, niestrawności**, zaczerwienienia twarzy, **bólu mięśni, bólu kończyn, krwawienia z nosa**.

Podsumowanie wyników oceny profilu bezpieczeństwa dla interwencji wnioskowanej (tadalafil) względem refundowanej technologii alternatywnej (syldenafil) w analizowanym wskazaniu na

podstawie randomizowanych badań klinicznych o akronimach: PHIRST i SUPER przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie wyników porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w pośrednim porównaniu do syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [59] vs [58].

Raportowane działania niepożądane	Nr ref.	Okres obserwacji	RR [95% CI]*	Istotność statystyczna różnicy pomiędzy grupami
Ból głowy	[59] vs [58].	12-16 tygodni	3,88 [1,14; 13,20]	IS na niekorzyść tadalafilu
Ból pleców			1,31 [0,19; 9,21]	NS
Ból mięśni			3,55 [0,29; 42,91]	NS
Ból kończyn			6,26 [0,56; 69,88]	NS
Niestrawność			4,09 [0,32; 52,19]	NS
Biegunka			3,29 [0,29; 37,23]	NS
Zaczerwienienia twarzy			1,69 [0,14; 20,85]	NS
Krwawienia z błony śluzowej nosa			0,08 [0,00; 1,92]	NS

* wartości obliczone przez autorów Analizy klinicznej [7]; IS – wynik istotny statystycznie; NS – wynik nieistotny statystycznie.

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego dotyczącego profilu bezpieczeństwa wykazano, że **podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem występowania bólów głowy względem pacjentów stosujących syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę [59], [58].** Wynik ten należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na raportowany brak homogeniczności pierwotnych wyników w grupach kontrolnych stanowiących tzw. wspólny komparator, co mogło prowadzić do przeszacowania wyniku porównania pośredniego (szczegóły patrz Analiza kliniczna [7]).

Ponadto, na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego **nie zaobserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów stosujących tadalafil i syldenafil w zakresie ryzyka występowania: biegunki, bólu pleców, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, krwawienia z błony**

śluzowej nosa raportowanych w okresie obserwacji wynoszących 12-16 tygodni [58], [59].

Ponadto, działaniami niepożądanymi ocenianymi w obu badaniach, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (grupa pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) [59] względem syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę [58] były:

- wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego, zapalenia jamy nosowo-gardłowej, obrzęki obwodowe, nudności, duszności, skurcz mięśni, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy – raportowane w badaniu o akronimie PHIRST (populacja pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) [59],
- kaszel, gorączka, bezsenność, objawy grypopodobne, zaburzenia widzenia, zapalenie błony śluzowej żołądka – raportowane w badaniu o akronimie SUPER [58].

Analiza wszystkich powyższych działań niepożądanych, jak również działań niepożądanych raportowanych w odniesieniu do populacji ogólnej biorącej udział w badaniu o akronimie PHIRST została szczegółowo przedstawiona i omówiona w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [7].

W obu randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego (badania o akronimach PHIRST oraz SUPER) nie podano stopnia nasilenia analizowanych działań niepożądanych, co utrudnia ocenę ich wpływu na jakość życia pacjentów oraz ewentualnej konieczności zastosowania dodatkowego leczenia.

Na podstawie braku istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania większości działań niepożądanych, pomimo istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia bólów głowy oraz w związku z brakiem możliwości oceny stopnia nasilenia tych dolegliwości przyjęto brak istotnych klinicznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (w grupie pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) oraz syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę.

W oparciu o przeprowadzone na podstawie wyników badań klinicznych o akronimach: PHIRST (referencja [59] dotycząca populacji pacjentów nieotrzymujących wcześniej bozentanu) i SUPER porównanie pośrednie przyjęto założenie o równoważności klinicznej tadalafilu (w dawce 40 mg/dobę) względem syldenafilu (w dawce 20 mg/3 razy na dobę) (*non-inferiorit*) - stosowanych w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W opracowaniu przyjęto także konserwatywne założenie (na niekorzyść tadalafilu) odnośnie braku różnic w skuteczności klinicznej

dla pozostałych podlegających ocenie punktów końcowych oraz w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy analizowanymi substancjami.

Ze względu na brak jakichkolwiek doniesień naukowych dotyczących oceny efektów klinicznych tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem oraz syldenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, niemożliwe jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu.

Szczegóły odnośnie metod wykonania przeglądu systematycznego badań, sposobu przeprowadzania oceny efektywności klinicznej, charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w analizie klinicznej oraz wyniki przeglądu systematycznego zamieszczono w dokumencie [7].

W opracowaniu przyjęto założenie o braku istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa tadalafilu w dawce 40 mg/dobę (Adcirca®) w porównaniu do syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę (porównanie pośrednie), dlatego zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, dla stosowania powyższych substancji w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Za wykorzystaniem techniki analitycznej polegającej na minimalizacji kosztów przemawia również fakt, iż podobne porównania zostały wykonane przez inne ośrodki analityczne zajmujące się Oceną Technologii Medycznych. Szkocka oraz Australijska rządowa agencja HTA uznały analizę minimalizacji kosztów za wiarygodną metodę analityczną, odpowiednią do wystawienia pozytywnej rekomendacji odnośnie finansowania tadalafilu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [17], [28]. Wszystkie odnalezione w ramach przeglądu systematycznego baz danych doniesienia zostały przedstawione w rozdziale 6.2.

Ze względu na brak możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa: monoterapii tadalafilu oraz duoterapii tadalafilu z iloprostem w odniesieniu do duoterapii syldenafilu z iloprostem oraz monoterapii bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem przeprowadzono zestawienie kosztów dla porównania monoterapii tadalafilu z: bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz dla porównania duoterapii tadalafilu i iloprostem z: syldenafilem i iloprostem, bozentanem, iloprostem, treprostynilem.

3.6. Modelowanie

W ramach analizy modelowano przeżycie pacjentów z analizowanej populacji z uwzględnieniem eksplotencjalnego modelu parametrycznego.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić (z dokładnością co najmniej jednego dnia), wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażoną jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowana o jakość (QALY).

W modelowaniu uwzględniono tylko zgon jako następstwo rozpatrywanego stanu klinicznego przy pominięciu zmiany schematu leczenia w horyzoncie czasowym. Pominięto tym samym zdarzenia kliniczne (np. pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO, poprawa klasy czynnościowej wg WHO) wobec których założenia dotyczące częstości występowania oraz założenia dotyczące wpływu na wyniki zdrowotne obniżyłyby wiarygodność przeprowadzonego modelowania (brak możliwości określenia częstości zdarzeń w warunkach polskich; dane eksperymentalne przedstawione w Analizie klinicznej [7] wskazują na wysoką różnorodność częstotliwości występowania zdarzeń klinicznych związanych z pogorszeniem lub poprawą zdrowia pacjenta z analizowanej populacji).

Co więcej opis programu lekowego [6], [69] jednoznacznie nie definiuje momentu, w którym występuje konieczność zmiany schematu leczenia pozostawiając jej wybór lekarzowi prowadzącemu terapię (trudno jednoznacznie stwierdzić jakie czynniki i u jakiego odsetka pacjentów bezpośrednio wskazują konieczność zmiany farmakoterapii).

W ramach modelowania wykorzystano eksplotencjalny model parametryczny przeżycia całkowitego oparty na wartości średniego rocznego ryzyka zgonu wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (12%, od 11% do 13% ; określone na podstawie opinii eksperta klinicznego [49] uwzględniającej zarówno wyniki analizy przeżycia pacjentów leczonych w IGIChP w Warszawie w latach 2008-2010 jak i wyniki analizy przeżycia pacjentów włączonych do Rejestru PHPOL w okresie jego realizacji).

Horyzont czasowy analizy podzielono na okresy charakteryzujące się: taką samą wysokością dawki leku, taką samą wysokością marży hurtowej, takim samym wykładnikiem potęgi mianownika wartości zdyskontowanej do pierwszego roku analizy.

W przypadku większości leków wystarczający był interwał jednoroczny, przy czym mając na uwadze miareczkowanie dawki bozentanu i miareczkowanie dawki treprostynilu (por. rozdział 3.7.4), w 1. roku

horyzontu czasowego przy ww. schematach uwzględniono krótsze interwały czasowe (wyodrębnienie 4 tygodniowego okresu miareczkowania dawki bozentanu oraz tygodniowe interwały czasowe w 1. roku stosowania treprostynilu).

Pomimo podziału na wskazane interwały czasowe, odrębnie niż ma to miejsce w modelowaniu z wykorzystaniem procesu Markowa (zdarzenia na początku, na końcu lub w środku cyklu), a także odrębnie niż z wykorzystaniem metod tablic trwania życia, w opracowaniu niezależnie od długości interwału uwzględniono możliwość wystąpienia zgonu w każdym punkcie czasowym (z dokładnością co najmniej do jednego dnia).

Liczbę pacjento-dni terapii w danym okresie oszacowano na poziomie pola pod wykresem funkcji przeżycia (zależności odsetka żyjących pacjentów od czasu, wyrażonego jako liczba dni jakie upłynęły od punktu początkowego analizy).

Uwzględniony w opracowaniu parametryczny model eksponentialny definiowany jest z reguły jako:

$$S(t) = S_0 e^{-\lambda t}$$
, gdzie: $S(t)$ - to funkcja przeżycia, t - to czas, a λ - to parametr modelu eksponentialnego.

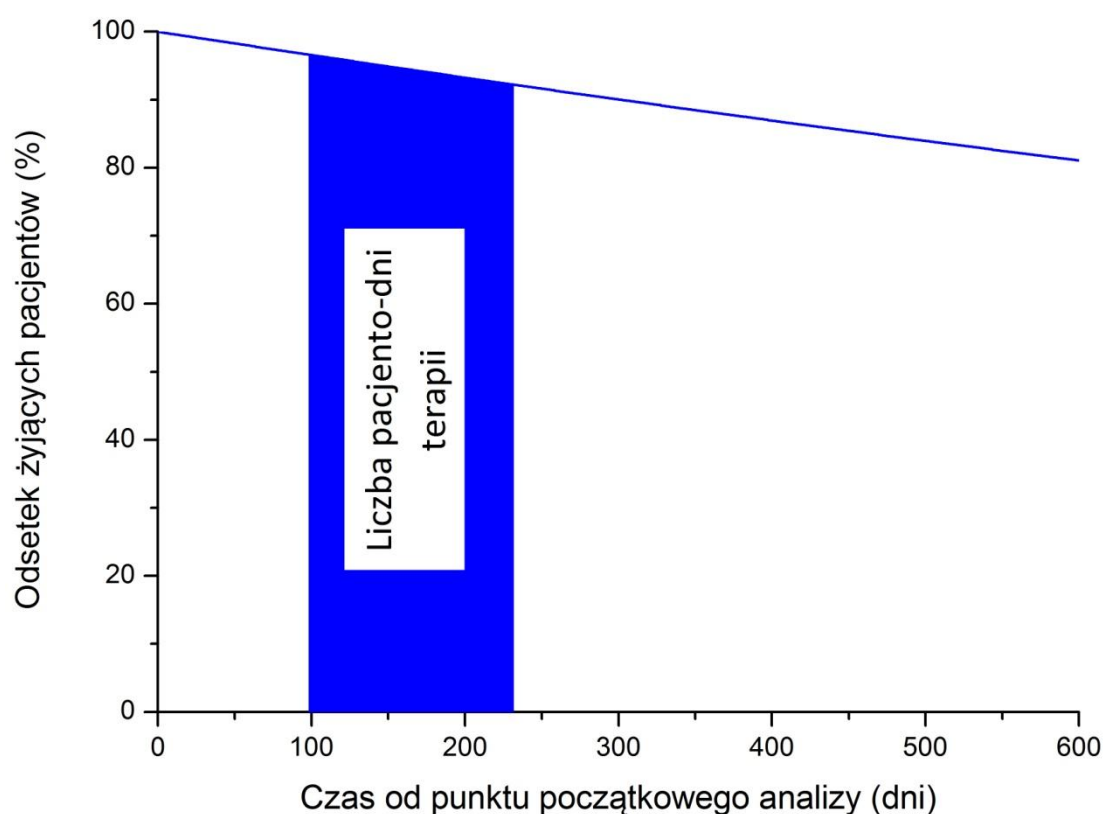
Wskazaną funkcję przeżycia można również przedstawić jako: $S(t) = S_0 (1 - \lambda t)^{\frac{1}{\lambda}}$, gdzie: $S(t)$ - to funkcja przeżycia, t - to czas, a λ - to parametr modelu eksponentialnego.
 Co więcej, znając średnie ryzyko zgonu w danym okresie (λ) można określić, że $\lambda = -\ln(1 - \lambda t)$, przy takich samych jednostkach czasu (np. dni).

Mając powyższe na uwadze oraz wiedząc, że roczne prawdopodobieństwo wynosi (od 11% do 13%, zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego; dzienne prawdopodobieństwo równe 0,0350%, od 0,0319% do 0,0381%), pole powierzchni pod funkcją przeżycia określono na podstawie następującego przekształcenia:

$$S(t) = S_0 (1 - \lambda t)^{\frac{1}{\lambda}}$$
, gdzie: $S(t)$ - to pole powierzchni w zdefiniowanym okresie od $t=0$ do $t=T$, λ - to funkcja pierwotna funkcji przeżycia, tj. $\lambda = -\ln(1 - \lambda t)$ (pozostałe parametry zdefiniowano powyżej).

Pole pod wykresem funkcji przeżycia (zależność odsetka pacjentów żyjących w danym momencie od czasu wyrażonego jako liczba dni) będzie odpowiadać liczbie pacjento-dni terapii w zdefiniowanym okresie (14.-dniowym, tygodniowym lub rocznym) w przeliczeniu na jednego pacjenta w punkcie początkowym modelowania.

Obrazowo przedstawiono wskazany aspekt na wykresie poniżej.



Wykres 1. Prezentacja uwzględnionej w ramach niniejszego opracowania metody estymacji liczby pacjento-dni terapii.

Estymowaną liczbę pacjento-dni terapii mnożono przez wartość użyteczności (stała w danym okresie), dzienną dawkę lub średni dzienny koszt wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, czy świadczeń diagnostycznych otrzymując wyniki w przeliczeniu na 1. pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Otrzymane wyniki następnie zostały poddane dyskontowaniu do pierwszego roku analizy.

3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania wybranych sposobów leczenia I oraz II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według WHO. Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania preparatu Adcirca® w odniesieniu do wskazanych komparatorów z perspektywy płatnika, w horyzoncie czasowym analizy wynoszącym 5 lat, w warunkach polskich.

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Jest to perspektywa tożsama z perspektywą płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent)

ponieważ nie zidentyfikowano żadnych kosztów po stronie pacjenta (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.2).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę tylko te dane kosztowe, które były istotne z perspektywy płatnika publicznego oraz takie, 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 kosztów bezpośrednich niemedycechnych związanych z terapią analizowanego schorzenia. Za przyjętym w analizie podejściem przemawia fakt, że koszty bezpośrednio 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.

W ramach analizy uwzględniono koszty medyczne bezpośrednio związane z ocenianą technologią medyczną. 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 [47].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

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

- Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [38],
- Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [39],
- Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [40],
- Opis programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [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) [41],

- Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Wojewódzkie Oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego [42],
- 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., [48].

3.7.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu

W ramach opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według 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 według WHO:

- koszt farmakoterapii,
- koszt wizyt ambulatoryjnych,
- koszt hospitalizacji,
- koszt diagnostyki.

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.

3.7.2. Koszt preparatu Adcirca® oraz innych uwzględnionych w analizie 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.

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 jego ceny hurtowej brutto.

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny cena producenta netto preparatu Adcirca® (56 tabletek po 20 mg tadalafilu) wynosić będzie [REDACTED]

Tabela 6. Kalkulacja ceny hurtowej brutto 1 mg produktu Adcirca® w 2012 r., 2013 r., 2014 r. oraz kolejnych latach.

Kategoria	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014
Cena producenta netto			
Cena producenta brutto [1], [43]			
Cena hurtowa brutto [2]			
Liczba mg substancji czynnej w opakowaniu			
Limit finansowania			
Koszt 1 mg tadalafilu dla płatnika publicznego			

Z powyższych obliczeń wynika, że płatnik publiczny, decydując się na objęcie finansowaniem ze środków publicznych stosowania tadalafilu w analizowanym wskazaniu, będzie ponosił koszt 1 mg wynoszący w [REDACTED].

Koszt substancji czynnych stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej według WHO uwzględnionych w niniejszej analizie określono na podstawie Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [38] oraz wysokości limitu finansowania za opakowanie [48]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [48], 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 ampulek 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 danych Narodowego Funduszu Zdrowia z sierpnia 2012 r. [66]. Szczegółowe informacje

dotyczące kosztu 1 jednostki substancji (1 mg lub 10 mcg) w 2012, 2013 i 2014 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz substancji czynnych uwzględnionych w opracowaniu w 2012 r., 2013 r. oraz 2014 r. i kolejnych latach.

Substancja czynna	Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego		
		Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014
Sildenafil (5.08.09.0000055)	1 mg	1,391 zł	1,378 zł	1,365 zł
Iloprost (5.08.09.0000029)	1 amp. 10 mcg [^]	64,454 zł	63,852 zł	63,250 zł
Bozentan (5.08.09.0000008)	1 mg	1,502 zł	1,488 zł	1,474 zł
Treprostynil (5.08.09.0000066)	1 mg	678,935 zł	672,590 zł	666,245 zł
Tadalafil*	1 mg	■	■	■

*na podstawie Tabela 6; [^] jednostką rozliczeniową iloprostu jest 1 mcg jednak dla potrzeb analizy uwzględniono wartość 10 mcg

3.7.3. Dawkowanie tadalafilu oraz komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie

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]** oraz jest zgodne z projektem programu lekowego [69].

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], [34]. **Dawkowanie sildenafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego jest odpowiada warunkom referencyjnego badania klinicznego [7].**

Iloprost w leczeniu skojarzonym

Według opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” iloprost w skojarzeniu z sildenafilem cechuje się podobnym dawkowaniem, jak w przypadku monoterapii iloprostem, z tą różnicą, iż maksymalna liczba dziennie przeprowadzanych inhalacji jest zredukowana do 8 [6].

W związku z powyższym założono, że średnie dawkowanie iloprostu wyniesie 7 ampułek na dobę $((6+8)/2)$ w politerapii z syldenafilem lub tadalafilem.

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

3.7.4. Dawkowanie pozostałych substancji obecnych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

Iloprost w monoterapii

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 związku z powyższym założono, że średnie dawkowanie iloprostu wyniesie 7,5 ampułki na dobę $((6+9)/2)$ w monoterapii.

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/minut.

Według opisu programu lekowego istotne efekty klinicznie osiągane są zazwyczaj przy dawce treprostynilu mieszczącej się 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 8. 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 syldenafilem	I	60 mg na dobę (3 x 20 mg) [6][34]
Duoterapia: tadalafil + iloprost	II	tadalafil: 40 mg raz na dobę [3] iloprost: 7 ampułek na dobę [6][35]
Duoterapia: syldenafil + iloprost	II	syldenafil: 60 mg na dobę (3 x 20 mg) [6][34] 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

3.7.5. 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, bozentan), w postaci inhalacji (iloprost) lub infuzji podskórnej wykonywanej samodzielnie przez pacjenta w warunkach ambulatoryjnych (treprostynil) nie istnieją przesłanki do stacjonarnej realizacji programu. Pacjenci odbierają leki do stosowania w domu podczas wizyt ambulatoryjnych. Na podstawie informacji od eksperta ds. rozliczania świadczeń z NFZ ustalono, że płatnik publiczny

pozwała wydać pacjentom ilość leku pozwalającą maksymalnie na miesięczną kurację. W związku z tym założono, że pacjent odbywa 12 wizyt ambulatoryjnych w roku.

Liczba i częstość wizyt czy 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). Dodatkowo, na podstawie opinii eksperta [49] wiemy, że przeprowadzenie pojedynczego badania inwazyjnego wymaga trzydniowego pobytu pacjenta w szpitalu. Założono zatem, że pacjent zostanie poddany średnio rocznie 2,25 hospitalizacjom (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 [40]. Na każdego pacjenta w roku możliwy jest do rozliczenia tylko jeden ryczałt [41].

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 zdrowotne (lekowe) [39].

Tabela 9. Wspólne koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki dla wszystkich schematów leczenia.

Kategoria kosztowa	Nazwa i numer procedury	Wycena pkt.	Cena punktu [42]	Koszt jednostkowy	Średnia liczba świadczeń na rok	Koszty razem
Koszt wizyt ambulatoryjnych	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)* [39]	2 pkt.	52 zł	104 zł (2*52 zł)	12 [6]	1 248 zł
Koszt hospitalizacji	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)** [39]	9 pkt.		468 zł (9*52 zł)	2,25 [6], opinia eksperta	1 053 zł
Koszt diagnostyki	Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli (5.08.08.0000038) [40]	108 pkt.		5 616 zł (108*52 zł)	1 [41]	5 616 zł
Razem						7 917 zł

*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.

3.8. Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3) w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [4], [47].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [4].

3.9. Metody analizy wrażliwości

Ze względu na fakt, iż część parametrów wykorzystanych w analizie uznano za obarczone niepewnością oszacowań przeprowadzono analizę wrażliwości, aby zweryfikować stabilność wnioskowania w ramach analizy podstawowej, przyjmując najbardziej prawdopodobny zakres zmienności wartości parametrów niepewnych.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla wpływu niepewnych wartości parametrów na wnioskowanie z niniejszej analizy .

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

Tabela 10. Parametry niepewne zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej.

Parametr niepewny	Wartość analizy podstawowej	Zakres niepewności testowany w ramach analizy wrażliwości	Źródło(a) informacji dotyczące wskazanego zakresu zmienności parametru
Stopy dyskontowe	efektów: 3,5%, kosztów: 5,0%	efektów i kosztów: 0% i 0%, 0% i 5%, 5% i 5%	Na podstawie [4]
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	Zmienna	z 2012 r. z 2013 r. z 2014 r.	Założenie własne – sprawdzenie wpływu wysokości ustawowej marży hurtowej na wyniki analizy
Długość horyzontu czasowego	Mediana przeżycia całkowitego	1 rok 40 lat	40 lat to okres w ramach, którego więcej niż 99% z analizowanej populacji umiera przy rocznej śmiertelności wynoszącej 12%
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1.	Wariant 2. – 7.	Szczegóły: Tabela 3
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	Wariant 1.	Wariant 4. Wariant 3.	Minimalna i maksymalna wartość użyteczności; szczegóły: Tabela 3

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów



Parametr niepewny	Wartość analizy podstawowej	Zakres niepewności testowany w ramach analizy wrażliwości	Źródło(a) informacji dotyczące wskazanego zakresu zmienności parametru
Masa ciała pacjenta	75 kg	40 kg 120 kg	Maksymalny zakres niepewności ustalony na podstawie opinii eksperta [49]
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	7,5 amp./d	6 amp./d 9 amp./d	Na podstawie [6], [35]-[37]
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	7 amp./d	6 amp./d 8 amp./d	Na podstawie [6], [35]-[37]
Dawka podtrzymująca treprostynilu	20,7 ng/kg/min	15,6 ng/kg/min 25,8 ng/kg/min	Na podstawie rejestru PHPOL
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii	Uwzględnienie wszystkich kategorii kosztowych	Uwzględnienie tylko kosztu farmakoterapii	Por. rozdział 3.7
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	12%	11 – 13%	Na podstawie danych uzyskanych od eksperta [49]

3.10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

Zgodnie z §5 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47] w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przedstawiono koszty całkowite oraz różnice w kosztach stosowania porównywanych technologii lekowych oraz wyniki zdrowotne i ich różnicę pomiędzy interwencjami.

W przypadku porównania z każdym refundowanym w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” komparatorem w niniejszej analizie przedstawiono również ceny producenta netto leku Adcirca® zdefiniowane w §5 ust 2 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47]. Jeżeli zastały warunki o których mowa w §5 ust 3 oszacowano ceny zbytu netto o których mowa w §5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47].

Ze względu na brak „randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu [7] zaistniały również warunki do przeprowadzenia kalkulacji o których mowa w §5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47].

Ze względu na taką samą wartość mianownika ilorazu kosztów-efektywności/ilorazu kosztów-użyteczności dla poszczególnych interwencji (przy zakładanej takiej samej skuteczności klinicznej wyniki zdrowotne, tj. lata życia lub lata życia skorygowane o jakość są nieistotnie różne), cena zbytu netto o której mowa w §5 ust 6 pkt 3 będzie taka sama jak najniższa z cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [47].

W analizie ekonomicznej spełniono wszystkie wymagania formalne określone w §5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47].

Potencjalne rozbieżności z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [47] dotyczą braku przedstawienia wyników analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (§5 Ust 10) – brak kosztów różniących z perspektywy świadczeniodawcy wskazuje, że wyniki z perspektywy zdefiniowanej w §5 Ust 10 pkt 1 są takie same jak wyniki z perspektywy zdefiniowanej w §5 Ust 10 pkt 2 Rozporządzenia [47].

4. Wyniki analizy

Podstawowym celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil; monoterapia w I i II rzucie leczenia lub duoterapia z iloprostem w II rzucie leczenia) przy założeniu finansowania jego stosowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, odpowiednio w odniesieniu do stosowania syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu (komparatory dla monoterapii tadalafilami oraz duoterapii tadalafilami z iloprostem) lub syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem (komparator dla duoterapii tadalafilami z iloprostem) w ww. wskazaniu w warunkach polskich.

Poniżej zaprezentowano zestawienie rocznego kosztu leków przy uwzględnieniu lub pominięciu miareczkowania dawki bozentanu i treprostynilu (pacjent rozpoczynający leczenie w programie; 100% przeżycie na terapii do końca 2013 roku).

Tabela 11. Zestawienie rocznego kosztu leków.

Substancja czynna/preparat		Roczny koszt stosowania
Adcirca® (tadalafil)		██████████
Adcirca® (tadalafil) + iloprost		██████████
Syldenafil		30 207,55 zł
Syldenafil + iloprost		193 461,04 zł
Bozentan	Z uwzględnieniem miareczkowania	130 686,08 zł
	Z pominięciem miareczkowania	135 894,92 zł
Iloprost		174 914,45 zł
Trepstynil	Z uwzględnieniem miareczkowania	488 066,21 zł
	Z pominięciem miareczkowania	549 205,23 zł

4.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz zestawienia kosztów-konsekwencji dla monoterapii tadalafilem

Tabela 12. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w monoterapii w odniesieniu do wskazanych komparatorów w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w horyzoncie 5 lat w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Wynik		Adcirca® (tadalafil)	Sildenafil	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Zdyskontowany koszt z perspektywy płatnika publicznego	Koszt farmakoterapii	■	101 793,27 zł	455 012,48 zł	589 425,88 zł	1 790 484,41 zł
	Koszt wizyt ambulatoryjnych	■	4 235,42 zł	4 235,42 zł	4 235,42 zł	4 235,42 zł
	Koszt hospitalizacji	■	3 573,64 zł	3 573,64 zł	3 573,64 zł	3 573,64 zł
	Koszt diagnostyki	■	19 059,40 zł	19 059,40 zł	19 059,40 zł	19 059,40 zł
	Koszt całkowity	■	128 661,73 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	Różnica w koszcie całkowitym			-2 209,36 zł	-355 428,57 zł	-489 841,97 zł
Zdyskontowane efekty zdrowotne	Lata życia (LY)	■	3,48	3,48	3,48	3,48
	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	■	1,60	1,60	1,60	1,60
	Różnica w liczbie QALY			0,00	0,00	0,00
Bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności	CER [zł/LY]	■	36 972	138 472	177 096	522 228

	CUR [zł/QALY]	█	80 414	301 176	385 184	1 135 846
Względne współczynniki kosztów-użyteczności	ICER [zł/LY]		nie istnieje			
	ICUR [zł/QALY]		nie istnieje			
Cena zbytu netto produktu Adcirca® zgodna z § 5. ust. 2 pkt 4. lub § 5. ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47], w odniesieniu do poszczególnych komparatorów:			2 022,80 zł	9 041,86 zł	11 712,89 zł	35 579,94 zł
Cena zbytu netto produktu Adcirca® zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47]			█			
Sugerowana cena zbytu netto produktu Adcirca®			█			

Wyniki przeprowadzonej analizy dla stosowania produktu leczniczego Adcirca[®] w monoterapii I i II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w odniesieniu do stosowania wskazanych komparatorów wykazały, że oceniana interwencja jest tańsza od komparatora z perspektywy płatnika publicznego.

Przy założeniu takich samych efektów klinicznych w analizowanych grupach, liczba lat życia skorygowana o jakość (QALY) wyniosła 1,6 w każdej analizowanej grupie, w 5-cio letnim horyzoncie analizy.

Zastosowanie finansowanego ze środków publicznych preparatu Adcirca[®] (tadalafil) w analizowanej populacji wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego w wysokości:




w horyzoncie analizy równym 5 lat oraz w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W horyzoncie 5 lat cena zbytu netto produktu Adcirca[®], o której mowa w § 5. ust. 2 pkt 4. lub § 5. ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47], wyniosła



W przypadku uwzględnienia cen zbytu netto wyższych od wskazanych powyżej stosowanie tadalafilu będzie droższe od komparatora z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie pięciu lat.

Cena zbytu netto produktu Adcirca[®] zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47] wynosi  zł i jest najmniejszą z powyższych cen.

4.2. Wyniki zestawienia kosztów-konsekwencji dla duoterapii tadalafillem z iloprostem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tabela 13. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem w odniesieniu do wskazanych komparatorów w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w horyzoncie 5 lat w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Wynik		Adcirca® (tadalafil) + iloprost	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Zdyskontowany koszt z perspektywy płatnika publicznego	Koszt farmakoterapii	██████████	101 793,27 zł	455 012,48 zł	589 425,88 zł	1 790 484,41 zł
	Koszt dodanego iloprostu	550 130,82 zł	550 130,82 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
	Koszt wizyt ambulatoryjnych	4 235,42 zł	4 235,42 zł	4 235,42 zł	4 235,42 zł	4 235,42 zł
	Koszt hospitalizacji	3 573,64 zł	3 573,64 zł	3 573,64 zł	3 573,64 zł	3 573,64 zł
	Koszt diagnostyki	19 059,40 zł	19 059,40 zł	19 059,40 zł	19 059,40 zł	19 059,40 zł
	Koszt całkowity	676 583,19 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	Różnica w koszcie całkowitym			-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł
Zdyskontowane efekty zdrowotne	Lata życia (LY)	3,48	3,48	3,48	3,48	3,48
	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	Różnica w liczbie QALY			0,00	0,00	0,00

4.2. Wyniki zestawienia kosztów-konsekwencji dla duoterapii tadalafilami z iloprostem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności	CER [zł/LY]	■	195 055	138 472	177 096	522 228
	CUR [zł/QALY]	■	424 245	301 176	385 184	1 135 846
Względne współczynniki kosztów-użyteczności	ICER [zł/LY]	nie istnieje				
	ICUR [zł/QALY]	nie istnieje				
Cena zbytu netto produktu Adcirca® zgodna z § 5. ust. 2 pkt 4. lub § 5. ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47], w odniesieniu do poszczególnych komparatorów:			■	■	■	■
Cena zbytu netto produktu Adcirca® zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47]			■			
Sugerowana cena zbytu netto produktu Adcirca®			■			

^ Brak możliwości skompensowania dodatkowego kosztu wynikającego z zastosowania iloprostu; * Terapia iloprostem, będącym składnikiem duoterapii Adcirca®+iloprost, przewyższa koszt stosowania bozentanu. W związku z powyższym nie jest możliwe określenie progowej ceny preparatu Adcirca® przy której koszt duoterapii Adcirca®+iloprost będzie równy kosztowi terapii bozentanem.

Wyniki przeprowadzonej analizy dla stosowania produktu leczniczego Adcirca® w duoterapii z iloprostem w II rzucie tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO w odniesieniu do podstawowego zidentyfikowanego komparatora (syldenafil z iloprostem) wykazały, że oceniana interwencja jest tańsza od komparatora z perspektywy płatnika publicznego. Oceniana interwencja jest również tańsza od monoterapii treprostynilem.

Przy założeniu takich samych efektów klinicznych w analizowanych grupach, liczba lat życia skorygowana o jakość (QALY) wyniosła 1,6 w każdej analizowanej grupie, w 5-cio letnim horyzoncie analizy.

Zastosowanie finansowanego ze środków publicznych preparatu Adcirca® (tadalafil) w duoterapii z iloprostem w analizowanej populacji wiąże się z oszczędnościami dla płatnika publicznego w wysokości:

[REDACTED]

w horyzoncie analizy równym 5 lat oraz w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Należy jednak podkreślić, że w przypadku tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem (duoterapia z iloprostem) rzeczywistym komparatorem jest sildenafil w skojarzeniu z iloprostem, jednakże włączono również monoterapie mając na uwadze potencjalne (niepotwierdzone opinią eksperta) przejęcie tej części rynku.

Fakt, że składnikiem obu rozważanych duoterapii jest iloprost o stałej cenie implikuje jednakową różnicę w rocznych kosztach rozważanych duoterapii w II rzucie (tadalafil z iloprostem oraz sildenafil z iloprostem) i monoterapii w I rzucie (tadalafil oraz sildenafil).

W horyzoncie 5 lat cena zbytu netto produktu Adcirca® stosowanego w duoterapii z iloprostem, o której mowa w § 5. ust. 2 pkt 4. lub § 5. ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47], wyniosła:

[REDACTED]

W przypadku uwzględnienia cen zbytu netto wyższych od wskazanych powyżej stosowanie tadalafilu w duoterapii z iloprostem będzie droższe od komparatora z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie pięciu lat.

Cena zbytu netto produktu Adcirca® stosowanego w duoterapii z iloprostem zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [47] nie istnieje (jest mniejsza od zera).

4.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości w postaci: kosztów całkowitych, liczby QALY, wartość CUR, różnicy w koszcie, ceny zbytu netto preparatu Adcirca® zgodnej z § 5. ust. 4 [47] oraz ceny zbytu netto zgodnej z § 5. ust. 6 pkt 3 [47] przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości w postaci kosztów całkowitych.

Parametr:		Koszt całkowity w grupie:						
		Adcirca® (tadalafil)	Adcirca® (tadalafil) + iloprost	Sildenafil	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 0%		██████████	██████████	139 750,38 zł	737 271,58 zł	523 649,26 zł	669 389,53 zł	1 979 099,83 zł
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 5%		██████████	██████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
Stopy dyskontowe: efektów 5%, kosztów 5%		██████████	██████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	zmienna	██████████	██████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	z 2012 roku	██████████	██████████	130 328,21 zł	689 465,37 zł	489 350,37 zł	625 943,99 zł	1 847 083,24 zł
	z 2013 roku	██████████	██████████	129 361,30 zł	683 272,88 zł	485 028,11 zł	620 345,15 zł	1 830 071,84 zł

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	z 2014 roku	████████	████████	128 394,39 zł	677 080,39 zł	480 705,84 zł	614 746,31 zł	1 813 060,45 zł
Długość horyzontu czasowego	Mediana OS	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	1 rok	████████	████████	35 770,49 zł	188 921,80 zł	131 992,33 zł	171 522,88 zł	462 427,71 zł
	40 lat	████████	████████	218 935,12 zł	1 154 857,80 zł	821 909,01 zł	1 048 531,28 zł	3 134 093,60 zł
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	Wariant 2	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	Wariant 3	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	Wariant 4	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł

	Wariant 5	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	Wariant 6	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	Wariant 7	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	dolna granica	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	górna granica	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
Masa ciała pacjenta	dolna granica	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	981 793,48 zł
	górna granica	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	2 891 643,52 zł
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	dolna granica	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	498 409,16 zł	1 817 352,87 zł

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	górną granicą	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	734 179,52 zł	1 817 352,87 zł
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	dolną granicą	████████	████████	128 661,73 zł	600 202,43 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
	górną granicą	████████	████████	128 661,73 zł	757 382,67 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 817 352,87 zł
Dawka podtrzymująca treprostynilu	dolną granicą	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	1 384 264,70 zł
	górną granicą	████████	████████	128 661,73 zł	678 792,55 zł	481 880,94 zł	616 294,34 zł	2 245 264,59 zł
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii		████████	████████	101 793,27 zł	651 924,09 zł	455 012,48 zł	589 425,88 zł	1 790 484,41 zł
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	dolną granicą	████████	████████	147 398,41 zł	777 595,63 zł	552 446,88 zł	706 001,39 zł	2 090 580,60 zł
	górną granicą	████████	████████	125 574,36 zł	662 509,03 zł	470 254,91 zł	601 509,99 zł	1 772 361,54 zł

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości w postaci liczby QALY.

Parametr:		Liczba QALY w grupie:						
		Adcirca® (tadalafil)	Adcirca® (tadalafil) + iloprost	Sildenafil	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 0%		■	■	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 5%		■	■	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70
Stopy dyskontowe: efektów 5%, kosztów 5%		■	■	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	zmienna	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	z 2012 roku	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	z 2013 roku	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60

	z 2014 roku	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Długość horyzontu czasowego	Mediana OS	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	1 rok	■	■	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43
	40 lat	■	■	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	Wariant 2	■	■	2,09	2,09	2,09	2,09	2,09
	Wariant 3	■	■	2,12	2,12	2,12	2,12	2,12
	Wariant 4	■	■	1,08	1,08	1,08	1,08	1,08

	Wariant 5	■	■	1,92	1,92	1,92	1,92	1,92
	Wariant 6	■	■	1,77	1,77	1,77	1,77	1,77
	Wariant 7	■	■	1,76	1,76	1,76	1,76	1,76
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	dolna granica	■	■	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94
	górną granica	■	■	1,66	1,66	1,66	1,66	1,66
Masa ciała pacjenta	dolna granica	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	górną granica	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	dolna granica	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	górną granicą	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	dolną granicą	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	górną granicą	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Dawka podtrzymująca treprostynilu	dolną granicą	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
	górną granicą	■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii		■	■	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	dolną granicą	■	■	1,84	1,84	1,84	1,84	1,84
	górną granicą	■	■	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości w postaci CUR.

Parametr:		CUR w grupie:						
		Adcirca® (tadalafil)	Adcirca® (tadalafil) + iloprost	Sildenafil	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 0%		■	■	82 206	433 689	308 029	393 759	1 164 176
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 5%		■	■	75 683	399 290	283 459	362 526	1 069 031
Stopy dyskontowe: efektów 5%, kosztów 5%		■	■	82 475	435 123	308 898	395 060	1 164 970
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	zmienna	■	■	80 414	424 245	301 176	385 184	1 135 846
	z 2012 roku	■	■	81 455	430 916	305 844	391 215	1 154 427
	z 2013 roku	■	■	80 851	427 046	303 143	387 716	1 143 795

	z 2014 roku	■	■	80 246	423 175	300 441	384 216	1 133 163
Długość horyzontu czasowego	Mediana OS	■	■	80 414	424 245	301 176	385 184	1 135 846
	1 rok	■	■	83 187	439 353	306 959	398 890	1 075 413
	40 lat	■	■	76 284	402 389	286 379	365 342	1 092 019
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1	■	■	80 414	424 245	301 176	385 184	1 135 846
	Wariant 2	■	■	61 561	324 781	230 565	294 878	869 547
	Wariant 3	■	■	60 689	320 185	227 302	290 705	857 242
	Wariant 4	■	■	119 131	628 512	446 186	570 643	1 682 734

	Wariant 5	■	■	67 011	353 538	250 980	320 987	946 538
	Wariant 6	■	■	72 690	383 499	272 249	348 189	1 026 753
	Wariant 7	■	■	73 103	385 678	273 796	350 167	1 032 587
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	dolna granica	■	■	136 874	722 120	512 639	655 632	1 933 354
	górna granica	■	■	77 507	408 911	290 290	371 262	1 094 791
Masa ciała pacjenta	dolna granica	■	■	80 414	424 245	301 176	385 184	613 621
	górna granica	■	■	80 414	424 245	301 176	385 184	1 807 277
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	dolna granica	■	■	80 414	424 245	301 176	311 506	1 135 846

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	górną granicą	■	■	80 414	424 245	301 176	458 862	1 135 846
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	dolną granicą	■	■	80 414	375 127	301 176	385 184	1 135 846
	górną granicą	■	■	80 414	473 364	301 176	385 184	1 135 846
Dawka podtrzymująca treprostynilu	dolną granicą	■	■	80 414	424 245	301 176	385 184	865 165
	górną granicą	■	■	80 414	424 245	301 176	385 184	1 403 290
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii		■	■	63 621	407 453	284 383	368 391	1 119 053
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	dolną granicą	■	■	80 108	422 606	300 243	383 696	1 136 185
	górną granicą	■	■	80 496	424 685	301 445	385 583	1 136 129

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości w postaci różnicy w koszcie.

Parametr:		Różnica w koszcie - Adcirca® vs.				Różnica w koszcie - Adcirca® + iloprost vs.			
		Sildenafil	Bozentan	Iloprost	Treprostynil	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 0%		████████	████████	-532 038,83 zł	-1 841 749,13 zł	-2 399,68 zł	211 222,64 zł	65 482,37 zł	-1 244 227,93 zł
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 5%		████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
Stopy dyskontowe: efektów 5%, kosztów 5%		████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	zmienna	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	z 2012 roku	████████	████████	-497 861,31 zł	-1 719 000,56 zł	-2 245,53 zł	197 869,47 zł	61 275,85 zł	-1 159 863,40 zł
	z 2013 roku	████████	████████	-493 208,39 zł	-1 702 935,08 zł	-2 224,54 zł	196 020,23 zł	60 703,19 zł	-1 149 023,50 zł

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	z 2014 roku	████████	████████	-488 555,48 zł	-1 686 869,62 zł	-2 203,56 zł	194 170,99 zł	60 130,52 zł	-1 138 183,62 zł
Długość horyzontu czasowego	Mediana OS	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	1 rok	████████	████████	-136 367,46 zł	-427 272,29 zł	-615,07 zł	56 314,40 zł	16 783,85 zł	-274 120,98 zł
	40 lat	████████	████████	-833 354,89 zł	-2 918 917,21 zł	-3 758,73 zł	329 190,06 zł	102 567,79 zł	-1 982 994,53 zł
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	Wariant 2	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	Wariant 3	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	Wariant 4	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł

	Wariant 5	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	Wariant 6	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	Wariant 7	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	dolna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
	górna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
Masa ciała pacjenta	dolna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-855 341,11 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-305 210,29 zł
	górna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-2 765 191,15 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-2 215 060,33 zł
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	dolna granica	████████	████████	-371 956,79 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	178 174,03 zł	-1 140 769,68 zł

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	górna granica	████████	████████	-607 727,15 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	-57 596,33 zł	-1 140 769,68 zł
Dawkowanie ilooprostu w duoterapii	dolna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	116 112,13 zł	-18 301,27 zł	-1 219 359,80 zł
	górna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	273 292,37 zł	138 878,97 zł	-1 062 179,56 zł
Dawka podtrzymująca treprostynilu	dolna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-1 257 812,33 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-707 681,51 zł
	górna granica	████████	████████	-489 841,97 zł	-2 118 812,22 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 568 681,40 zł
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii		████████	████████	-489 841,97 zł	-1 690 900,50 zł	-2 209,36 zł	194 702,25 zł	60 288,85 zł	-1 140 769,68 zł
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	dolna granica	████████	████████	-561 133,89 zł	-1 945 713,10 zł	-2 530,91 zł	222 617,84 zł	69 063,33 zł	-1 315 515,88 zł
	górna granica	████████	████████	-478 091,99 zł	-1 648 943,54 zł	-2 156,36 zł	190 097,76 zł	58 842,68 zł	-1 112 008,87 zł

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości w postaci ceny zbytu netto zgodnej z § 5. ust. 4.

Parametr:		Różnica w koszcie - Adcirca® vs.				Różnica w koszcie - Adcirca® + iloprost vs.			
		Sildenafil	Bozentan	Iloprost	Treprostynil	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 0%		██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 5%		██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Stopy dyskontowe: efektów 5%, kosztów 5%		██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	zmienna	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	z 2012 roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	z 2013 roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	z 2014 roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Długość horyzontu czasowego	Mediana OS	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	1 rok	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	40 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wariant 2	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wariant 3	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wariant 4	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

	Wariant 5	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wariant 6	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Wariant 7	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	dolna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	górną granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta	dolna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	górną granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	dolna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

4.3. Wyniki analizy wrażliwości



	górna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	dolna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	górna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dawka podtrzymująca treprostynilu	dolna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	górna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii		██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	dolna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	górna granica	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości w postaci ceny zbytu netto zgodnej z § 5. ust. 6 pkt 3.

Parametr:		Cena zbytu netto zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3	
		Adcirca®	Adcirca® + iloprost
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 0%		████████	nie istnieje, <0
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 5%		████████	nie istnieje, <0
Stopy dyskontowe: efektów 5%, kosztów 5%		████████	nie istnieje, <0
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	zmienna	████████	nie istnieje, <0
	z 2012 roku	████████	nie istnieje, <0
	z 2013 roku	████████	nie istnieje, <0
	z 2014 roku	████████	nie istnieje, <0
Długość horyzontu czasowego	Mediana OS	████████	nie istnieje, <0
	1 rok	████████	nie istnieje, <0
	40 lat	████████	nie istnieje, <0
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1	████████	nie istnieje, <0
	Wariant 2	████████	nie istnieje, <0
	Wariant 3	████████	nie istnieje, <0

	Wariant 4	████████	nie istnieje, <0
	Wariant 5	████████	nie istnieje, <0
	Wariant 6	████████	nie istnieje, <0
	Wariant 7	████████	nie istnieje, <0
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	dolna granica	████████	nie istnieje, <0
	górna granica	████████	nie istnieje, <0
Masa ciała pacjenta	dolna granica	████████	nie istnieje, <0
	górna granica	████████	nie istnieje, <0
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	dolna granica	████████	nie istnieje, <0
	górna granica	████████	nie istnieje, <0
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	dolna granica	████████	nie istnieje, <0
	górna granica	████████	nie istnieje, <0
Dawka podtrzymująca treprostynilu	dolna granica	████████	nie istnieje, <0
	górna granica	████████	nie istnieje, <0
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii		████████	nie istnieje, <0

Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	dolna granica	██████	nie istnieje, <0
	górną granica	██████	nie istnieje, <0

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowana z analizy podstawowej. Wyjątek stanowi zmiana następujących parametrów:

- dawkowanie iloprostu w monoterapii – przyjęcie górnej granicy skutkuje pojawieniem się oszczędności w przypadku porównania stosowania preparatu Adcirca® w duoterapii z iloprostem oraz iloprostu w monoterapii,
- dawkowanie iloprostu w duoterapii – przyjęcie dolnej granicy skutkuje pojawieniem się oszczędności w przypadku porównania stosowania preparatu Adcirca® w duoterapii z iloprostem oraz iloprostu w monoterapii.

Określony w analizie wrażliwości zakres różnicy kosztów dla preparatu Adcirca® stosowanego w monoterapii wynosi:



Określony w analizie wrażliwości zakres różnicy kosztów dla preparatu Adcirca® stosowanego w duoterapii z iloprostem wynosi:



4.4. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą o zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania finansowanego ze środków publicznych preparatu Adcirca® w leczeniu I i II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA w odniesieniu do terapii syldenafilem, bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz o zasadności ekonomicznej stosowania duoterapii analizowanego produktu leczniczego w skojarzeniu z iloprostem w odniesieniu do schematu, który zgodnie z opinią eksperta będzie przez nią zastępowany, tj. sydenafilu skojarzonego z iloprostem.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły wnioski wyciągnięte w ramach analizy podstawowej.

Wykazano, że stosowanie tadalafilu w analizowanym wskazaniu w terapii I i II rzutu będzie tańsze z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do monoterapii syldenafilem, bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem.

Ponadto wykazano, że w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem będzie tańsze z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem (schemat który zgodnie z opinią eksperta będzie zastępowany przez ocenianą interwencję). Wykazano również, że duoterapia tadalafilu z iloprostem będzie tańsza od treprostynilu oraz droższa w odniesieniu do stosowania bozentanu i iloprostu w monoterapii. Należy jednak podkreślić, że w przypadku tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem (duoterapia z iloprostem) rzeczywistym komparatorem jest syldenafil w skojarzeniu z iloprostem, jednakże włączono również monoterapie mając na uwadze potencjalne (niepotwierdzone opinią eksperta) przejęcie tej części rynku.

5. Ograniczenia analizy

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów stosowania tadalafilu w analizowanym wskazaniu w monoterapii w odniesieniu do stosowania sildenafilu oparta została na wnioskach dotyczących podobnej skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych wykazanej w ramach pośredniego porównania skuteczności klinicznej przy wspólnym komparatorze – placebo [25], [27]. Wnioski takiego porównania cechuje mniejsza wiarygodność od wyników badań klinicznych oceniających bezpośrednio skuteczność porównywanych opcji terapeutycznych.

W przypadku pozostałych porównań przeprowadzone zostało zestawienie kosztów. Zgodnie z opinią eksperta jedynym schematem, który zostanie zastąpiony przez duoterapię tadalafilu z iloprostem będzie sildenafil z iloprostem, jednak w analizie uwzględniono również porównanie z wszystkimi monoterapiami stosowanymi w II rzucie leczenia.

Mając na uwadze charakter analizowanego problemu zdrowotnego uwzględniającego pacjentów z chorobą rzadką, nie należy się spodziewać wyników badań klinicznych uwzględniających porównanie efektywności klinicznej ww. substancji czynnych w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, jedynym ograniczeniem niniejszego opracowania jest brak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających ekwiwalentność kliniczną porównywanych opcji terapeutycznych w chwili obecnej. Jednakże opierając się na dostępnych dowodach naukowych (wynikach porównania pośredniego [25], [27]) jedyną, racjonalną w chwili obecnej techniką analityczną dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji jest analiza minimalizacji kosztów oraz zestawienie kosztów.

6. Walidacja wyników niniejszego opracowania

6.1. Walidacja wewnętrzna

Model obliczeniowy niniejszej analizy ekonomicznej sporządzono w MS Excel® 2007.

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając zerowe i skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. Walidacja konwergencji

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

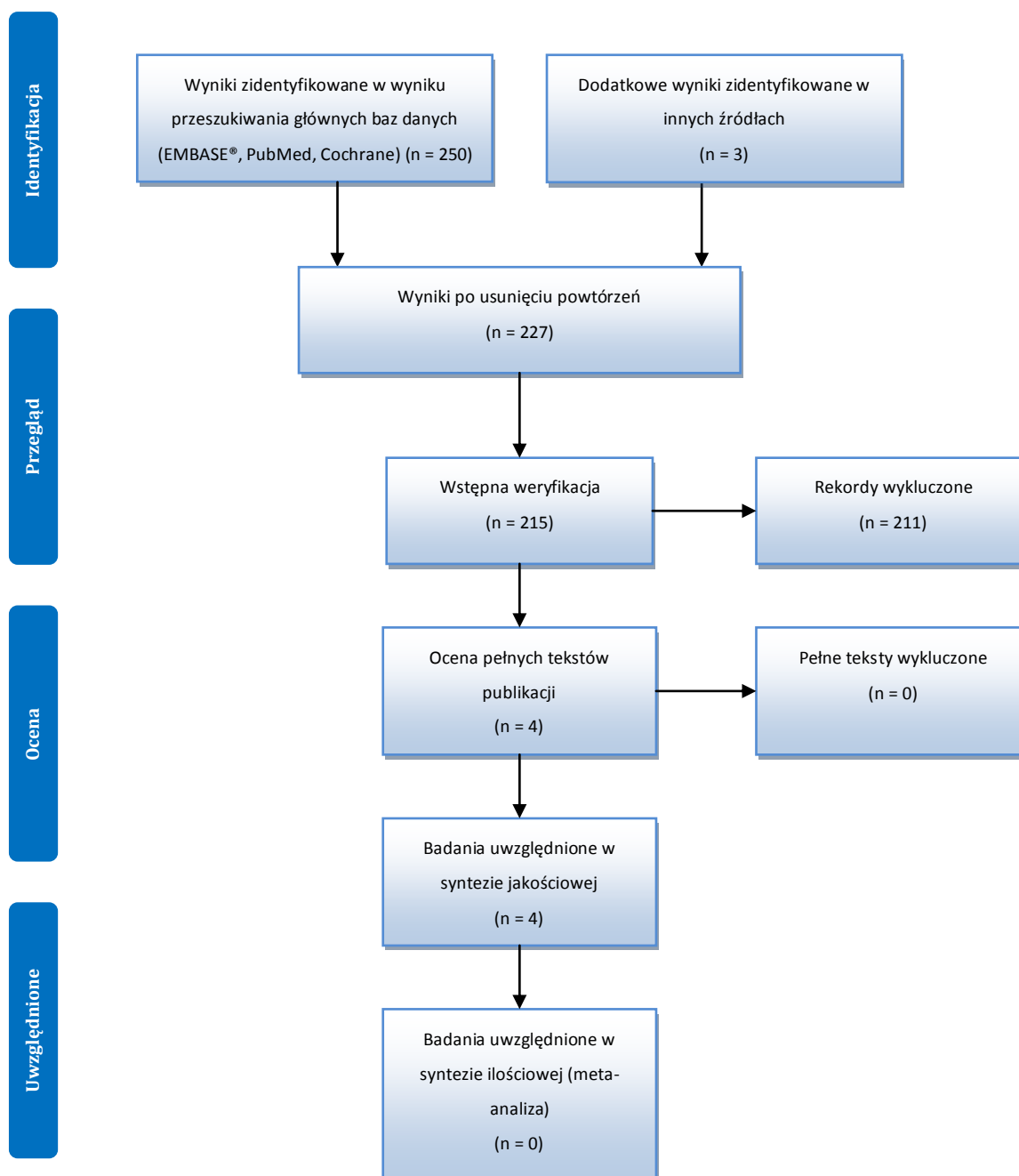
Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Collaboration*, EMBASE łącznie z MEDLINE, PubMed, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 18 grudnia 2012 roku).

Wyniki przeglądu wraz ze stosowanymi kwerendami przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 20. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		Embase ¹	Cochrane ^{2*}	PubMed ³
#1	'tadalafil'/exp OR tadalafil OR sildenafil OR 'sildenafil'/exp OR sildenafil OR 'adcirca'/exp OR adcirca OR 'revatio'/exp OR revatio OR ('pde5'/exp OR pde5 AND inhibitor) ¹ (tadalafil OR sildenafil OR sildenafil) OR (Adcirca OR Revatio) OR (PDE5 inhibitor) ² (tadalafil OR sildenafil OR sildenafil) OR (Adcirca OR Revatio) OR (PDE5 inhibitor) OR ((6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pyrazino [1', 2':1,6] pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione) ³	15 682	13 + 4	6 650
#2	pulmonary AND arterial AND ('hypertension'/exp OR hypertension) OR 'pah'/exp OR pah OR (pulmonary AND ('hypertension'/exp OR hypertension)) ¹ (pulmonary arterial hypertension) OR PAH OR (pulmonary hypertension) ^{2,3}	135 775	28 + 52	50 240
#3	#1 AND #2 ^{1,2,3}	3 776	6 + 1	1 230
#4	'cost'/exp OR cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR 'comparison'/exp OR comparison OR consequence OR 'of illness' OR minimization) OR (economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation OR assessment OR 'analysis'/exp OR analysis)) OR hta OR ('health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment) ¹ (cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR HTA OR (health technology assessment) ^{2,3}	577 529	10 406 + 12 684	293 276
#5	#2 AND #4 ^{1,2,3}	2 203	28 + 52	385
#6	#3 AND #4 ^{1,2,3} #1 AND #5 ^{1,2,3}	219	6 + 1	24
Liczba rekordów po eliminacji powtórzeń między bazami:		227		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych – dodatkowe źródła informacji.		4		
Weryfikacja w oparciu o streszczenia:		215		
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:		4		
Uwzględnione w ramach niniejszego opracowania		4		

* przedstawiono wyniki w kolejności: *Technology Assessments + Economic Evaluations*



Rysunek 2. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).

W ramach przeglądu odnaleziono cztery doniesienia naukowe spełniające kryteria włączenia do oceny konwergencji wyników niniejszej analizy.

Zestawienie metodologii i wyników referencyjnych badań oraz interpretacja ewentualnych różnic we wnioskowaniu z niniejszą analizą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podsumowanie wyników analizy konwergencji.

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski	Interpretacja ewentualnych różnic we wnioskowaniu
[50]	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań klinicznych, analiza kosztów z przedstawieniem średnich rocznych kosztów stosowania bozentanu, syldenafilu, ambrisentanu, tadalafilu, analiza wpływu na budżet w warunkach hiszpańskich 	<ul style="list-style-type: none"> brak różnic w efektywności stosowania bozentanu, syldenafilu, ambrisentanu, tadalafilu w analizowanym wskazaniu, roczny koszt stosowania <u>bozentanu, ambrisentanu, syldenafilu, tadalafilu</u>: 30 987,07, 26 861,93, 7 807,74 i 6 865,65 EUR <u>tadalafil tańszy od syldenafilu</u> 	<ul style="list-style-type: none"> brak różnic we wnioskowaniu w odniesieniu do niniejszej analizy, przedstawione wnioski z przeglądu systematycznego potwierdzają wiarygodność przyjętej w niniejszym opracowaniu techniki analitycznej
[28]	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań klinicznych, analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla stosowania syldenafilu i tadalafilu 	<ul style="list-style-type: none"> tadalafil jest nie gorszy od syldenafilu jeśli chodzi o efektywność i bezpieczeństwo stosowania, tadalafil ze względu na zastosowanie w bardzo małej populacji jest neutralny kosztowo dla PBS, nie podano szczegółowych wyników dotyczących kosztów analizowanych farmakoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> brak różnic we wnioskowaniu w odniesieniu do niniejszej analizy, przedstawione wnioski z przeglądu systematycznego potwierdzają wiarygodność przyjętej w niniejszym opracowaniu techniki analitycznej
[14]	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań klinicznych, analiza kosztów-efektywności (CUA) dla stosowania tadalafilu w porównaniu z placebo, zestawienie kosztów stosowania tadalafilu, syldenafilu, ambrisentanu, bosentanu, sitaxsentanu 	<ul style="list-style-type: none"> dzienny koszt stosowania tadalafilu, syldenafilu, ambrisentanu, bosentanu, sitaxsentanu: 26, 34, 121, 130, 126 USD, <u>tadalafil tańszy od syldenafilu i bozentanu</u> 	<ul style="list-style-type: none"> brak różnic we wnioskowaniu w odniesieniu do niniejszej analizy, inna metoda analityczna (CUA w miejsce CMA) w porównaniu tadalafilu z placebo

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski	Interpretacja ewentualnych różnic we wnioskowaniu
[17]	<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań klinicznych, analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla stosowania syldenafilu i tadalafilu 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalna efektywność stosowania tadalafilu i syldenafilu, roczny koszt stosowania tadalafilu i syldenafilu to 6403 GBP i 4544 GBP odpowiednio. 	<ul style="list-style-type: none"> brak danych dotyczących kosztów jednostkowych bozentanu i ambrisentanu w ramach badania uniemożliwia walidację wyników niniejszego opracowania brak różnic we wnioskowaniu w odniesieniu do niniejszej analizy, przedstawione wnioski z przeglądu systematycznego potwierdzają wiarygodność przyjętej w niniejszym opracowaniu techniki analitycznej

W ramach zidentyfikowanych badań, wykazano, że tadalafil jest tańszy od sildenafilu stosowanego obecnie w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce oraz tańszy od terapii bozentanem występującym w terapii II rzutu. Tym samym potwierdzono wiarygodność wnioskowania w niniejszym opracowaniu.

Podstawowym komparatorem w zidentyfikowanych opracowaniach dla tadalafilu był sildenafil. Z małym prawdopodobieństwem zastępowane będą pozostałe schematy II rzutu.

Niniejsze opracowanie ekonomiczne zostało przeprowadzone z uwzględnieniem podobnej skuteczności klinicznej stosowania tadalafilu oraz sildenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [25], [27].

Na tej podstawie nie stwierdzono możliwości przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności dla stosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Wydaje się więc wysoce prawdopodobne, że obserwowane w ramach badań klinicznych różnice w skuteczności klinicznej między stosowaniem poszczególnych opcji terapeutycznych wśród pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym są nieistotne statystycznie.

6.3. Walidacja zewnętrzna

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania preparatu Adcirca[®] (monoterapia lub leczenie skojarzone) w terapii dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO – nie odnaleziono danych mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej niniejszego modelowania. Aktualnie preparat nie jest finansowany ze środków publicznych, skutkiem czego występuje ograniczenie jego stosowania.

Brakuje również wiarygodnych danych na temat efektów zdrowotnych stosowania jakichkolwiek preparatów wykorzystywanych w analizowanym wskazaniu, zarówno w warunkach polskich, jak i na świecie.

7. Dyskusja

W przeprowadzonej analizie oceniono zasadność finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w monoterapii w I i II rzucie oraz w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u osób dorosłych w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (03.0000.331.02).

Tętnicze nadciśnienie płucne jest śmiertelną chorobą o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu – większość pacjentów nie przeżywa 3 lat od rozpoznania [31], [32]. Najbardziej aktualne doniesienia sugerują istotnie wyższą przeżywalność pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poddawanych odpowiednio dobranemu leczeniu – przeżywalność wśród takich pacjentów wzrasta do wartości od 83% do 88% w skali roku [46]. Ze względu na rzadkie występowanie, tętnicze nadciśnienie płucne zostało uznane przez Komisję Europejską za tzw. chorobę sierocą (*ang. orphan disease*). Podobne uregulowania obowiązują w Australii i USA.

W związku z powyższym istnieje pilna potrzeba zwiększenia wykrywalności (nadciśnienie płucne jest z reguły rozpoznawane na późnym etapie choroby) i polepszenia rokowań pacjentów z analizowanej populacji. Powyższe można osiągnąć poprzez umożliwienie klinicyście indywidualnego dostosowania sposobu leczenia do pacjenta z nadciśnieniem płucnym.

Obecnie stosowanie tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego nie jest finansowane ze środków publicznych. Podmiot odpowiedzialny 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).

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny cena producenta netto preparatu Adcirca® (56 tabletek po 20 mg tadalafilu) wynosi [REDACTED]

W Polsce jest realizowany 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 sildenafilu 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 u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym lub tętnicznym 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].

Finansowanie stosowania tadalafilu w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” jest najbardziej prawdopodobną strategią refundacyjną.

Zgodnie z zatwierdzonym projektem programu lekowego [69], niższy koszt stosowania tadalafilu od syldenafilu (I rzut), bozentanu, iloprostu, treprostynilu (II rzut) oraz niższy koszt stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem od dostępnej w ramach II rzutu duoterapii syldenafilu z iloprostem w ramach niniejszej analizy założono, że tadalafil w monoterapii będzie podawany w terapii I i II rzutu leczenia pacjentów włączonych do ww. programu lekowego, a tadalafil w leczeniu skojarzonym stosowany będzie wyłącznie w II rzucie terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny poprzedzający niniejsze opracowanie) [7].

W ramach przeglądu systematycznego (analiza efektywności klinicznej poprzedzająca niniejsze opracowanie) przeprowadzonego metodą porównania pośredniego nie znaleziono podstaw do stwierdzenia wyższej efektywności klinicznej tadalafilu i wykazano, że stosowanie tadalafilu jest tak samo skuteczne jak stosowanie syldenafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Mając powyższe na uwadze, zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla stosowania tadalafilu w ww. wskazaniu w odniesieniu do syldenafilu w terapii I rzutu.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego czy pośredniego:

- terapii tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem i terapii syldenafilem w skojarzeniu z iloprostem, bozentanem, iloprostem, treprostynilem,
- terapii tadalafilu i bozentanem, iloprostem, treprostynilem

w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Przy braku możliwości oceny skuteczności klinicznej stosowania tych terapii w analizowanym wskazaniu zastosowano zestawienie kosztów jako technikę analityczną.

Wyniki niniejszego opracowania wskazują, że stosowanie preparatu Adcirca® w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg WHO jest strategią optymalną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w warunkach polskich.

Monoterapia tadalafillem jest tańsza w odniesieniu do monoterapii syldenafilem, bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem.

Wyniki zestawienia kosztów wykazały, że stosowanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem jest tańsze w porównaniu do stosowania syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO oraz od monoterapii treprostynilem. W porównaniu do monoterapii bozentanem i iloprostem schemat leczenia duoterapią tadalafil+iloprost jest droższy.

Podsumowując, w niniejszym opracowaniu wykazano zasadność ekonomiczną finansowania stosowania tadalafilu w monoterapii w odniesieniu do stosowania monoterapii syldenafilem w terapii I rzutu oraz w odniesieniu do bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO oraz wykazano zasadność ekonomiczną finansowania stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem w odniesieniu do stosowania syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

Wpisanie stosowania produktu leczniczego Adcirca® w terapii I rzutu oraz II rzutu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie wg WHO do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, poza wykazanymi w niniejszym opracowaniu oszczędnościami z perspektywy płatnika, zwiększy liczbę dostępnych dla pacjenta sposobów leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla pacjenta cierpiącego na tą rzadką, aczkolwiek śmiertelną chorobę.

W ramach analizy wrażliwości generalnie nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej. Wyjątek stanowi zmiana następujących parametrów:

- dawkowanie iloprostu w monoterapii – przyjęcie górnej granicy skutkuje pojawieniem się oszczędności w przypadku porównania stosowania preparatu Adcirca® w duoterapii z iloprostem oraz iloprostu w monoterapii,

-
- dawkowanie iloprostu w duoterapii – przyjęcie dolnej granicy skutkuje pojawieniem się oszczędności w przypadku porównania stosowania preparatu Adcirca® w duoterapii z iloprostem oraz iloprostu w monoterapii.

Istotne znaczenie ma również fakt, że preparat tadalafil jest przyjmowany przez pacjentów raz dziennie [3], podczas gdy sildenafil wymaga podawania trzy razy dziennie [6]. W przypadku długoterminowych terapii, taki sposób podawania może przełożyć się na wyższy *compliance* i tym samym na poprawę jakości życia i skuteczności leczenia.

Wygoda pacjenta i możliwość lepszego stosowania się do zaleceń lekarza świadczą, że tadalafil stanowi najlepszą formę terapii dla pacjenta poddanego terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Stosowanie tadalafilu jest dogodniejszą formą dla pacjenta niż stosowanie sildenafilu, a dodatkowo w niniejszym opracowaniu wykazano, że stosowanie preparatu tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest tańsze w odniesieniu do stosowania sildenafilu w ww. wskazaniu.

8. Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wykazały, że zastosowanie preparatu Adcirca® (tadalafil) zamiast syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” generuje oszczędności dla płatnika wynoszące odpowiednio [REDACTED] w horyzoncie analizy równym 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie preparatu Adcirca® w leczeniu I i II rzutu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz) w III klasie wg WHO jest strategią optymalną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w warunkach polskich.

Mając na uwadze wyniki analizy można stwierdzić, że stosowanie tadalafilu w monoterapii u pacjentów poddawanych leczeniu I lub II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO jest tańsze niż stosowanie syldenafilu, bozentanu, iloprostu oraz treprostynilu w monoterapii.

Wyniki przeprowadzonego zestawienia kosztów wykazały, że zastosowanie Adcirca® (tadalafil) w skojarzeniu z iloprostem zamiast syldenafilu stosowanego z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” generuje oszczędności dla płatnika wynoszące [REDACTED] w horyzoncie analizy równym 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Mając na uwadze wyniki zestawienia kosztów można stwierdzić, że stosowanie tadalafilu w duoterapii z iloprostem u pacjentów poddawanych terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO jest tańsze niż stosowanie syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem. Stosowanie duoterapii tadalafilu z iloprostem jest również tańsze od stosowania treprostynilu, ale droższe w odniesieniu do iloprostu oraz bozentanu, które jednak, zgodnie z opinią eksperta, nie będą zastępowane przez ocenianą interwencję.

Podsumowując, w niniejszym opracowaniu wykazano zasadność ekonomiczną finansowania stosowania tadalafilu w terapii I i II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO w odniesieniu do stosowania syldenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu oraz zasadność ekonomiczną finansowania stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie wg WHO w odniesieniu do stosowania syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem.

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 tadalafilami oraz sildenafilami [7],
- schematy leczenia (sildenafil, bozentan, iloprost, treprostynil, sildenafil + iloprost) będące komparatorami w niniejszej analizie, są finansowane ze środków publicznych [5],
- wykazano, że terapia tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO tadalafilami jest tańsza niż stosowanie sildenafilu, bozentanu, iloprostu, treprostynilu,
- wykazano, że terapia tętniczego nadciśnienia płucnego III klasy wg WHO tadalafilami w skojarzeniu z iloprostem jest tańsza niż stosowanie sildenafilu z iloprostem (tańsza także od stosowania treprostynilu finansowanego w ramach programu lekowego),
- 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]).

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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- [3] Charakterystyka produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil).
- [4] Agencja Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl.
- [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 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.
- [7] Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Przegląd systematyczny badań (Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k., lipiec 2012, aktualizacja w grudniu 2012 r.).
- [8] Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k., lipiec 2012, aktualizacja 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] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Cedac Final Recommendation, Tadalafil (Adcirca). Eli Lilly Canada Incorporation, July 2010.
- [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] SMC, Scottish Medicines Consortium, Tadalafil 20 mg tablets (Adcirca®). Eli Lilly and Company Limited, No. (710/11), 07 June 2012.
- [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] Galiè 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] Galiè N., Hossein A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:21:2148-2157.
- [28] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Tadalafil. Eli Lilly Australia Pty Limited, November 2011.
- [29] [REDACTED]
- [30] 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.
- [31] Yen-Fu Chen et al.: Clinical and cost effectiveness of treatments for pulmonary arterial hypertension (PAH) within their licensed indications. www.nice.nhs.uk
- [32] Appelbaum L et al.: Primary pulmonary hypertension in Israel. A national Survey. *Chest*, 2001. 119(6): 1801-1806.
-

- [33] Galiè N., Hoepfer M., Humbert M., 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.
- [34] Charakterystyka produktu leczniczego Revatio® (syldenafil).
- [35] Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis® (iloprost).
- [36] Przeprowadzona na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych analiza wpływu na budżet pod tytułem: "Zastosowanie bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu 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.
- [37] 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
- [38] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych - załącznik nr 3 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.
- [39] 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.
- [40] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych – załącznik nr 2 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.
- [41] 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).
- [42] Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Wojewódzkie Oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego. www.aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?ROK=2006&OW=06
- [43] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [44] Ustawa z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy ocenach. Dziennik Ustaw nr 118. Poz. 989.
- [45] McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 78S–92S.
- [46] McLaughlin VV, Suissa S. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. The Power of Clinical Registries of Rare Diseases Circulation 2010; 122: 126–8.
- [47] 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.
- [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] Badanie ankietowe przeprowadzone w lipcu 2012 r. z [REDACTED].
- [50] Vega-Coca M.D. Flores S. Bautista J. Budget impact of the implementation of a treatment protocol for pulmonary arterial hypertension in a referral hospital. *Value in Health* (2011) 14:7 (A372).
- [51] Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 6;44(7):1488-96.
- [52] Galiè N., Ghofrani HA., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 21: 2148-2157.
- [53] Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417–22.
- [54] Cappelleri JC, Mychaskiw MA, Hwang LJ, et al. Physical Functioning, Six-Minute Walk Distance, and Pulmonary Vascular Resistance in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Sildenafil: Examining the Distributions of Outcomes. *Chest* 2010; 138: 362A.
- [55] Mychaskiw MA, Hwang L, Mardekian J. Evaluation Of Sildenafil Treatment On Functional Health Status In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 181; 2010: A3336.
- [56] Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119:2894-2903.
- [57] Berman Rosenzweig E, Carl Arneson C, Golden G. Relationship between dosing and common adverse events with tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract] *Chest* 2010, 138: 4, 352A.
- [58] Pepke-Zaba J, Gilbert C., Collings L, Brown MCJ. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008; 133: 183–189
- [59] Barst RJ, Oudiz RJ, 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 :632–643.
- [60] Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*.2009;13(49):1-296. www.hta.ac.uk/fullmono/mon1349.pdf.
- [61] Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, Pepke-Zaba J. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. *Eur Respir J*. 2008 Dec;32(6):1513-9. Epub 2008 Sep 3.

-
- [62] Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. Clin Drug Investig. 2009;29(10):635-46. doi: 10.2165/11317820-000000000-00000.
- [63] Cícero C, Franchi SM, Barreto AC, Lopes AA. Lack of tight association between quality of life and exercise capacity in pulmonary arterial hypertension. Arq Bras Cardiol. 2012 Oct;99(4):876-885. Epub 2012 Aug 30.
- [64] Komunikat Agencji Oceny Technologii Medycznych, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=686>.
- [65] Analiza Weryfikacyjna Agencji dla Volibris (ambrisentan), zlecenie 048/2012 <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/106-zlecenie-048-2012>.
- [66] Komunikat DGL z 28.11.2012 r. dotyczący wartości 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.
- [67] Oudiz RJ, Brundage BH, Galiè N, et al. Tadalafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Vol. 60, No. 8, 2012, August 21, 2012:768–74.
- [68] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [69] Projekt program lekowego z 26.10.2012 r. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD-10*, I27, I27.0).

10. Aneks

10.1. Charakterystyka produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **G04BE08**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcirca® firmy Eli Lilly [2].

Mechanizm działania

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji ze zmniejszeniem stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.

Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II i III wg klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych:

- leczenie idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka preparatu Adcirca® wynosi 40 mg (2 x 20 mg) przyjmowane doustnie raz na dobę niezależnie od posiłku.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni,
- ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mm Hg),
- jednoczesne stosowanie organicznych azotanów w jakiegokolwiek postaci,
- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/476/005-006. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 październik 2008 r.

10.2. Charakterystyka produktu leczniczego Revatio® (syldenafil)

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **G04BE03**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Revatio® firmy Pfizer Limited [34].

Mechanizm działania

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny fosfodiesterazy typu 5, enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych, co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym wg WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy zdolności wysiłkowej:

- leczenie pierwotnych postaci nadciśnienia płucnego,
- leczenie wtórnych postaci nadciśnienia płucnego związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka preparatu Revatio® wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Tabletki powinny być przyjmowane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby; w przypadku złej tolerancji leku należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- jednoczesne stosowanie leków będących źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) czy azotanów,
- jednoczesne stosowanie leków będących inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, ritonawir),

- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.

Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu, zawale mięśnia sercowego oraz ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/05/318/002. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2005 r. Data wydania przedłużenia pozwolenia: 23 września 2010 r.

10.3. Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis® (iloprost)

Produkt farmaceutyczny wg klasyfikacji ATC: **B01AC11**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Ventavis® firmy Bayer Schering Pharma AG [35].

Mechanizm działania

Iloprost, substancja czynna produktu Ventavis, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano następujące działania farmakologiczne: hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania, rozszerzenie tętniczek i żyłek, wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach, stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego.

Działania farmakologiczne po podaniu w inhalacji produktu Ventavis: bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występuje z jednoczesną znaczną poprawą ciśnienia w tętnicach płucnych, zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego, zwiększeniem rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej.

Wskazania do stosowania

W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA.

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Ventavis jest przeznaczony do inhalacji z nebulizatora. Zaleca się podawanie dawki 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku słabej tolerancji dawki 5,0 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja,
- stany, w których wpływ produktu Ventavis na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy),
- ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa,
- zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył,
- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego nie związane z nadciśnieniem płucnym.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/03/255/001, EU/1/03/255/002, EU/1/03/255/003, EU/1/03/255/004, EU/1/03/255/005, EU/1/03/255/006, EU/1/03/255/007, EU/1/03/255/008. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 września 2003 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16. września 2008 r.

10.4. 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 badania	Komentarz
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
Sildenafil (Revatio) I rzut	52,00%	
Bozentan (Treceer) II rzut	5,00%	

Iloprost (Ventavis) II rzut	3,00%		
Treprostinil (Remodulin) II rzut	20,00%		
Iloprost + Sylденаfil II rzut	20,00%		
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 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
Sylденаfil (Revatio) I rzut	75%	50%	40%	
Tadalafil (Adcirca) I rzut	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 płucnym 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 + Syldenafile II rzut	40%	30%	20%	
Iloprost + Tadalafil II rzut	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 tętniczym 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 tętnicznym nadciśnieniem płucnym	50		
Odsetek nowo rozpoznanych pacjentów znajdujący się w II klasie czynnościowej wg WHO spośród dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętnicznym 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 tętnicznym nadciśnieniem płucnym	24		

7. Proszę określić odsetek roczny dorosłych pacjentów zapadających na idiopatyczne lub o etiologii kolagenoz tętniczne 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 tętnicznym 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		

10.5. Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie

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

Tabela 22. 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. powł., 20 mg	90 tabl.	2 504,52 zł	2 504,52 zł
1056.0	Bosentanum	Tracleer , tabl. powł., 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. Koszt dla płatnika publicznego 1 jednostki rozliczeniowej substancji w kolejnych latach.	16
Tabela 2. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji	23
Tabela 3. Wartości użyteczności wykorzystane w niniejszym opracowaniu.	26
Tabela 4. Podsumowanie wyników porównania pośredniego skuteczności klinicznej tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w pośrednim porównaniu do syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [59] vs [58].	29
Tabela 5. Podsumowanie wyników porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w pośrednim porównaniu do syldenafilu w dawce 20 mg/3 razy na dobę w leczeniu I rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [59] vs[58].	31
Tabela 6. Kalkulacja ceny hurtowej brutto 1 mg produktu Adcirca® w 2012 r., 2013 r., 2014 r. oraz kolejnych latach.	39
Tabela 7. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz substancji czynnych uwzględnionych w opracowaniu w 2012 r., 2013 r. oraz 2014 r. i kolejnych latach.	40
Tabela 8. Schemat dawkowania tadalafilu oraz schematów leczenia finansowanych w ramach programu lekowego.	42
Tabela 9. Wspólne koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki dla wszystkich schematów leczenia.	44
Tabela 10. Parametry niepewne zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej.	45
Tabela 11. Zestawienie rocznego kosztu leków.	48
Tabela 12. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w monoterapii w odniesieniu do wskazanych komparatorów w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w horyzoncie 5 lat w przeliczeniu na 1 pacjenta.	49
Tabela 13. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem w odniesieniu do wskazanych komparatorów w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w horyzoncie 5 lat w przeliczeniu na 1 pacjenta.	52
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości w postaci kosztów całkowitych.	56
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości w postaci liczby QALY.	60
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości w postaci CUR.	64
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości w postaci różnicy w koszcie.	68
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości w postaci ceny zbytu netto zgodnej z § 5. ust. 4.	72
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości w postaci ceny zbytu netto zgodnej z § 5. ust. 6 pkt 3.	76
Tabela 20. Strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych pomocnych przy walidacji wyników niniejszego opracowania.	83
Tabela 21. Podsumowanie wyników analizy konwergencji.	85
Tabela 22. Koszt substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.	107

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (PRISMA).	25
Rysunek 2. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).	84

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. 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 wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **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.