



IGNORANTIA NOCET

VELETRI[®] (EPOPROSTENOL) W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W KLASIE CZYNNOŚCIOWEJ WHO III LUB IV

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 30 kwietnia 2014

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	16
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	18
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	18
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	20
2.6. Analiza kosztów	20
2.6.1. Koszt leków	21
2.6.2. Koszt rozcieńczalnika leku	29
2.6.3. Koszt pomp do infuzji i zestawów do infuzji	31
2.6.4. Koszt hospitalizacji	32
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	36
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	37
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	37

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	38
3. Analiza wrażliwości	47
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	51
5. Aspekty etyczne i społeczne	51
6. Założenia i ograniczenia	53
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	53
8. Załączniki	56
8.1. Dane refundacyjne NFZ.....	56
8.2. Dane uwzględnione przy szacowaniu populacji	56
8.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	58
8.4. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego	59
8.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	61
8.6. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	63
9. Spis tabel	64
10. Spis rysunków	66
11. Bibliografia.....	67

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EPR	epoprostenol
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnie
TRE	treprostynil
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Veletri® (epoprostenol, EPR) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 2015 do 2016 roku.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w klasie czynnościowej III-IV według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych zaprezentowanych przez prof. Marcina Kurzynę na Trzeciej Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której epoprostenol nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego finansowane są następujące leki: Remodulin® (treprostynil, TRE), Tracleer® (bozentan), Vilibris® (ambrisentan), Ventavis® (iloprost) i Revatio® (sildenafil) stosowany w terapii skojarzonej z produktem Ventavis®. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której oprócz technologii stosowanych obecnie (wskazanych w scenariuszu istniejącym), w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego finansowany będzie również lek Veletri® (epoprostenol). Uwzględniono finansowanie leku w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności leki stosowane w ramach *Programu lekowego*.

Leki stosowane w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* mają zróżnicowane mechanizmy działania oraz różne drogi podania. Ponadto, poszczególne

leki stosowane są w różnych liniach leczenia, np. syldenafil w monoterapii lub tadalafil stosowane są tylko u nowozdiagnozowanych chorych. Z kolei bozentan, ambrisentan oraz iloprost stosowane są w innej formie niż infuzja. Epoprostenol należy do analogów prostacykliny, a wśród leków refundowanych w Polsce, należących do tej grupy można wymienić treprostynil i iloprost. Obydwa te leki stosowane są w identycznym do epoprostenolu wskazaniu (dla treprostynilu i iloprostu: leczenie IPAH i FPAH III klasy NYHA). Treprostynil podawany jest w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej za pomocą cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej, co oznacza, że jego procedura i droga podania jest zbliżona do opiniowanej interwencji (epoprostenol podawany jest w ciągłej infuzji dożylniej przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą pompy infuzyjnej). Iloprost natomiast różni się drogą podania (podanie wziewne z nebulizatora). W związku z tym potencjalną interwencją, którą mógłby zastąpić epoprostenol, jest tylko treprostynil, ze względu na przynależność do tej samej grupy chemicznej związków oraz z powodu podobnej drogi podania, a słuszność tego wyboru została potwierdzona przez polskich ekspertów-klinicyстів.

Udziały w rynku EPR i TRE określono na podstawie przewidywań dotyczących możliwości podziału rynku. Uwzględniono dwie możliwości przejęcia udziałów rynkowych przez produkt Veletri®. Pierwsza możliwość odnosi się do populacji chorych rozpoczynających leczenie. W tym wypadku założono, że wielkość refundacji produktu Veletri® osiągnie █████ popytu rynkowego. █████

█████. Dodatkowo w analizie uwzględniono przejęcie udziałów od komparatora, tj. zmiany terapii TRE na terapię EPR. █████

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu rozcieńczalnika leku, kosztu osprzętu (pompa i zestaw do infuzji) i kosztu hospitalizacji. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego określono analogicznie, jak w przeprowadzonej *Analizie ekonomicznej*.

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki

płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjentów), czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zawarcia umowy podziału ryzyka (RSS),

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: przejęcia udziałów rynkowych technologii wnioskowanej od komparatora, osiągnięcia udziałów rynkowych dotyczących leczenia chorych dołączających do leczenia oraz dawkowania epoprostenolu.

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych epoprostenolu nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego. W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny RSS łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej spadną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

[REDACTED]

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych epoprostenolu nastąpi spadek wydatków z perspektywy wspólnej. W przypadku uwzględnienia

proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny RSS łączne wydatki w perspektywie wspólnej (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej spadną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Veletri® w populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Veletri® (epoprostenol) do *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego. Dodatkowo, pozytywna decyzja o refundacji umożliwi specjalistom dobór najlepszej dostępnej terapii dla chorego. Mimo kilku leków refundowanych obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* uważa się, że refundacja produktu Veletri® poszerzy możliwości wyboru leczenia.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Veletri® (epoprostenol) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie czynnościowej III-IV według WHO¹ w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki stosowane w ramach *Programu lekowego*.

Ponadto, w niniejszej analizie oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Veletri® (epoprostenol) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie danych zaprezentowanych przez prof. Marcina Kurzynę na Trzeciej Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (listopad 2013) [15].
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2015 roku.
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

¹ ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej* oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych [14].
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej (chorych kwalifikujących się leczenia) w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej (chorych kwalifikujących się leczenia) w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla wybranych parametrów analizy.

Komparatorem uwzględnionym w niniejszej analizie jest treprostynil. Komparator ten został wskazany również w *Analizie klinicznej* [12]. Należy zaznaczyć, że treprostynil może być podawany chorym w postaci s.c. (ang. *subcutaneous* – podskórnym) lub i.v. (ang. *intravenous* – dożylnie). [REDACTED]

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 18].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015 oraz 2016. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że analizowany obszar terapeutyczny wydaje się być ustabilizowany (wnioskowanie oparte na danych

historycznych, wskazanych w załączniku 8.2., Tabela 31.). Zaznaczyć też należy, że na rynku istnieje już alternatywna technologia medyczna, stosowana w leczeniu chorych w populacji docelowej (treprostynil, który został wskazany w *Analizie klinicznej* jako komparator). Na rynku następować będzie zatem głównie podział udziałów w rynku pomiędzy technologię wnioskowaną i komparator. W tej sytuacji stabilizacja rynku nastąpić może w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji o refundacji.

Warto również zaznaczyć, że zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [24], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

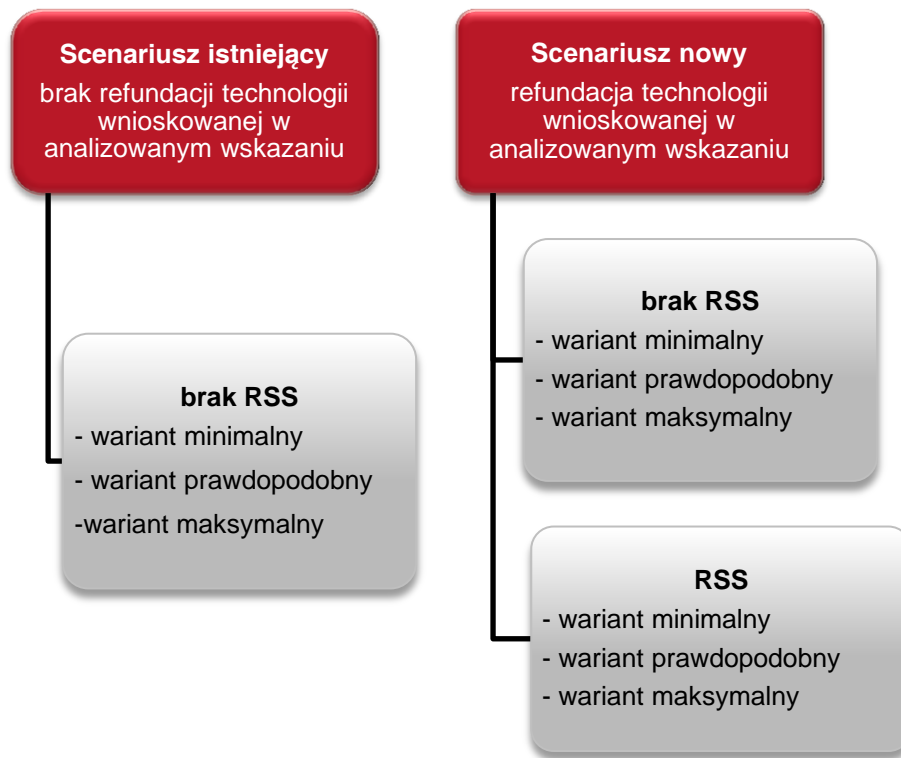
Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [26])
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [18].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień*

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może zostać zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Veletri®* epoprostenol (EPR) wskazany jest [7]:

- ⊕ w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej;
- ⊕ do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana określono na podstawie danych zaprezentowanych przez prof. Marcina Kurzynę na Trzeciej Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (listopad 2013), jak również w oparciu o informacje z Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce z roku 2013 [15, 21].

Produkt Veletri® może być stosowany u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO. W Polsce chorzy w tym wskazaniu w klasie czynnościowej III-IV według WHO leczeni są w ramach *Programu lekowego*. Korzystając z danych zaprezentowanych przez prof. Marcina Kurzynę wyznaczono populację dorosłych chorych uczestniczących w *Programie lekowym*. Liczba tych chorych wynosi 384, 425, 487 chorych odpowiednio w 2011, 2012 i 2013 roku [15]. Dokonano prognozy wzrostu liczby chorych uczestniczących w *Programie lekowym*. [REDACTED]

[REDACTED] Liczba chorych uczestniczących w *Programie lekowym* została przedstawiona w załączniku (załącznik 8.2., Tabela 29.).

W celu określenia liczby chorych, u których EPR może być zastosowany podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn, wykorzystano dane z Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego [21]. Na tej podstawie przyjęto liczbę chorych hemodializowanych na rok 2012 (17 517 chorych) i roczny wzrost liczby tych chorych na poziomie 600 osób [21]. W oparciu o te dane określono liczbę chorych dializowanych w Polsce w horyzoncie niniejszej analizy, przyjmując, że od roku 2012 liczba chorych będzie wzrastała o 600 chorych na rok (załącznik 8.2.,

Tabela 30.) Odnaleziono publikację, wskazującą na to, że najczęściej stosowanym antykoagulantem dla chorych hemodializowanych jest heparyna [3]. W obliczeniach przyjęto założenie, że heparyna stosowana jest u wszystkich chorych dializowanych. Na podstawie artykułu *Shen 2012* określono również odsetek chorych, u których zastosowanie heparyny jest obarczone wysokim ryzykiem krwawienia lub u których stosowanie heparyny jest przeciwwskazane, na poziomie 6,7% populacji hemodializowanej [23]. Oszacowaną na tej

podstawie liczbę chorych, u których wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

Źródło: opracowanie własne

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacją docelową niniejszej analizy są dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO. W analizie zdecydowano się określić wielkość tej populacji na podstawie liczby chorych leczonych obecnie treprostynilem (TRE). Uzasadnieniem takiego podejścia jest fakt, że profil bezpieczeństwa i skuteczność TRE są takie same jak EPR, w związku z czym wszyscy chorzy obecnie kwalifikowani do leczenia TRE mogliby być też kwalifikowani do leczenia EPR. Dodatkowo, nie przewiduje się aby pozytywna decyzja refundacyjna dla EPR mogła wpłynąć na zwiększenie liczby chorych włączanych do programu. Stąd jedyną technologią, od której technologia wnioskowana może przejąć udziały rynkowe jest TRE.

Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana, została obliczona przy wykorzystaniu danych zaprezentowanych przez prof. Marcina Kurzynę na Trzeciej Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (listopad 2013) [15]. W pierwszej kolejności wyznaczono populację dorosłych chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO, leczonych w Polsce treprostynilem (TRE). Na Trzeciej Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [15] przedstawiono liczbę tych chorych leczonych TRE na lata 2009-2013. W analizie zdecydowano się uwzględnić wyłącznie dane od roku 2011 z uwagi na względną stabilizację

liczby chorych leczonych TRE od roku 2011 (wcześniej liczba chorych zmieniała się bardziej dynamicznie, uwzględnienie danych od 2009 mogłoby zatem prowadzić do zawyżenia liczby chorych leczonych TRE³).

Wykorzystując dane o liczbie chorych leczonych TRE na lata 2011-2013, dokonano prognozy wzrostu liczby chorych w horyzoncie analizy (załącznik 8.2.).

W ten sposób określono wariant prawdopodobny populacji.

W wariacie minimalnym populacji założono,

Dodatkowo zdecydowano się na uwzględnienie współczynnika dyskontynuacji leczenia na poziomie . Uwzględnienie współczynnika dyskontynuacji miało na celu określenie liczby chorych rozpoczynających i kontynuujących leczenie w każdym roku (podział ten jest ważny z uwagi na inne koszty dla chorych rozpoczynających i kontynuujących leczenie).

Liczba chorych rozpoczynających leczenie została policzona w następujący sposób (na przykładzie roku 2015): wzięto liczbę chorych na rok 2014 i przemnożono razy współczynnik dyskontynuacji leczenia otrzymując liczbę chorych już nieleczonych w roku 2015. Populację, która będzie leczona w roku 2015 przyjęto jako chorych kontynuujących leczenie. Odejmując populację chorych kontynuujących od prognozowanej populacji na rok 2015 uzyskano liczbę chorych rozpoczynających leczenie w roku 2015.

W poniższej tabeli zaprezentowano populację docelową, uwzględnioną w analizie.

Tabela 2.
Oszacowanie populacji docelowej

Źródło: opracowanie własne

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana



Obecnie Veletri® (EPR) nie jest w Polsce stosowany.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Niniejsza analiza wpływu na budżet bazuje na kryteriach kwalifikacji chorych z *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*, które są właściwe zarówno dla chorych leczonych treprostynilem, jak i lekiem Veletri® (EPR). Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w *Programie lekowym tętniczego nadciśnienia płucnego*, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana, wskazano w załączniku (załącznik 8.4.).

W celu określenia liczby chorych leczonych Veletri® (EPR) konieczne jest wyznaczenie udziałów w rynku dla tego leku.

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie przewidywań dotyczących możliwości podziału rynku. Uwzględniono dwie możliwości przejścia udziałów rynkowych przez produkt Veletri®. Pierwsza możliwość odnosi się do populacji chorych rozpoczynających leczenie. W tym wypadku założono, że wielkość refundacji produktu Veletri® osiągnie  popytu rynkowego. 

[REDACTED]

W analizie uwzględniono również przejęcie udziałów od komparatora, tj. zmiany terapii komparatorem na terapię epoprostenolem. [REDACTED]

[REDACTED]

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji chorych leczonych TRE (wskazaną powyżej) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 3.
Oszacowanie populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Wielkość dostaw Veletri®, konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 0.). Wielkość ta została obliczona w następujący sposób: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę populację chorych leczonych technologią wnioskowaną obliczono wielkość dostaw Veletri®.

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji Veletri®, lek ten nie będzie stosowany.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [14]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej, uwzględniono i oceniano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty rozcieńczalnika leku;
- ⊗ koszty pomp do infuzji i zestawów do infuzji;
- ⊗ koszty hospitalizacji (w tym koszt założenia cewnika Hickmana).

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 4.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 4.
Koszty nieróżniące ocenianych technologii medycznych

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w Programie lekowym	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Źródło: opracowanie własne

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

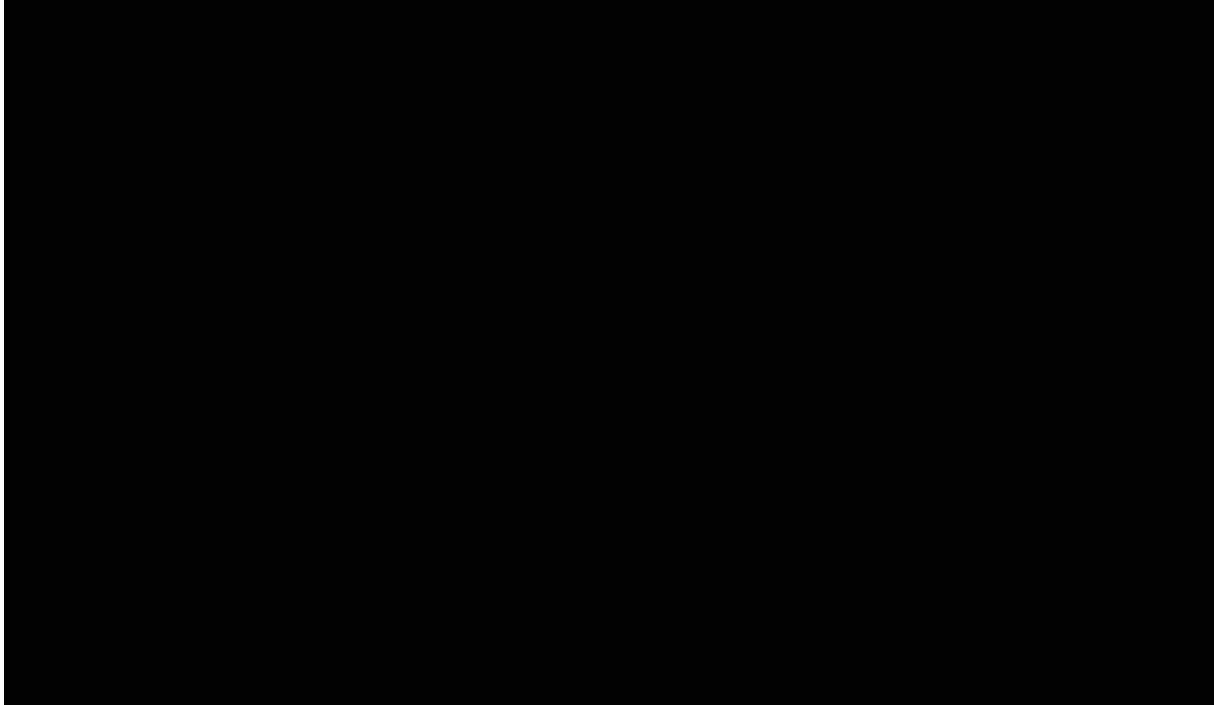
EPOPROSTENOL

W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dożycie żyłne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 nanogramów/kg/min i zwiększać o 2 nanogramy/kg/min co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki. Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg/min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę [7].

Długotrwała ciągła infuzja produktu leczniczego Veletri® powinna być podawana przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żyłne, przez czas niezbędny do założenia dostępu centralnego. Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg/min od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka jest mniejsza niż 5 nanogramów/kg/min, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od połowy wartości maksymalnej tolerowanej dawki [7].

Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego lub w wyniku wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego Veletri®. Należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Należy rozważyć zwiększenie dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 nanogramów/kg mc./min w odstępach czasu wystarczających dla oceny odpowiedzi klinicznej pacjenta; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości infuzji należy obserwować pacjenta i monitorować jego ciśnienie krwi w pozycji stojącej i leżącej oraz częstość akcji serca przez kilka godzin, aby upewnić się, że nowa dawka jest tolerowana.

Rysunek 2.
Dopasowanie liniowe do median dawek leku Veletri® przedstawionych w badaniu Chakinala 2013



[Redacted text]

Podsumowując, dawkowanie wyznaczono na podstawie badań [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

W celu zachowania spójności, wyniki w poniższej tabeli przedstawiono analogicznie do sposobu zaprezentowanego w *Analizie ekonomicznej*.

Tabela 7.
Rzeczywista liczba miligramów leku Veletri® zużywana przez jednego chorego

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	

Źródło: opracowanie własne

TREPROSTYNIL

Do obliczenia kosztu stosowania treprostynilu (TRE) konieczne było wyznaczenie dawki leku. Populację chorych leczonych technologią TRE zdecydowano się podzielić na chorych kontynuujących i chorych rozpoczynających leczenie. Dawkowanie dla chorych rozpoczynających leczenie przyjęto tak jak w *Analizie ekonomicznej* (zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Remodulin®*). Natomiast dla chorych kontynuujących zdecydowano się na inny sposób wyznaczenia dawek leku. Przyjęto, że skoro populacja docelowa, wyznaczona na potrzeby niniejszej analizy, jest populacją chorych już leczonych TRE to dawkowanie powinno wyznaczyć się na podstawie danych refundacyjnych produktu Remodulin® na rok 2013 (najbardziej aktualne dane refundacyjne). W związku z czym uwzględniono dane refundacyjne na okres styczeń-listopad 2013, przemnożone przez 12/11 w celu uzyskania danych rocznych (nie są jeszcze dostępne dane całoroczne). Otrzymałą sumę zrefundowanych miligramów podzielono przez populację chorych stosujących TRE, tj. 52 chorych na rok 2013 (załącznik 8.2), otrzymując tym samym średnią dawkę na chorego na rok 2013. Założono, że średnia dawka TRE przyjmowana przez chorego kontynuującego leczenie będzie stała w okresie analizy i zostanie ustalona na poziomie tej z 2013 roku. Warto przy tym zaznaczyć, że średnia dawka wyliczona jak wyżej jest bardzo zbliżona do dawki obliczonej na drugi rok leczenia w *Analizie ekonomicznej*.

W tabeli poniżej zaprezentowano dawkowanie leków uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 8.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie [mg/rok leczenia jednego chorego]

	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

2.6.1.2. Ceny leków

EPOPROSTENOL

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania EPR w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [24].

W analizie uwzględniono dwie prezentacje leku:

- ⊕ Veletri®, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg;
- ⊕ Veletri®, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg.

Cenę zbytu netto EPR otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED] dla opakowanie Veletri® 0,5mg i [REDACTED] dla opakowania Veletri® 1,5mg [11]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [24].

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zawarcia umowy podziału ryzyka (RSS),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 9.).

TREPROSTYNIL

Treprostynil jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [17]. Wyznaczone na tej podstawie cenę hurtową leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9.).

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie [PLN]

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
TRE 1 mg/ml, 20 ml	11 750,00	12 690,00	13 324,50	13 324,50	0,00
TRE 2,5 mg/ml, 20 ml	29 376,00	31 726,08	33 312,38	33 312,38	0,00
TRE 5 mg/ml, 20 ml	58 753,00	63 453,24	66 625,90	66 625,90	0,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [17] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [11]

Cena hurtowa brutto EPR jest liniowa za miligram leku.

Uwzględniając dane refundacyjne NFZ z okresu styczeń-listopad 2013 r. wyznaczono średnią ważoną cenę hurtową/miligram TRE, gdzie wagami była liczba zrefundowanych miligramów poszczególnych prezentacji leku.

Tabela 10.
Średnia ważona cena hurtowa za miligram treprostynilu [PLN]

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba zrefundowanych opakowań sty-lis 2013	Liczba zrefundowanych miligramów sty-lis 2013	Cena hurtowa/mg [PLN]	Średnia ważona cena hurtowa/mg [PLN]
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	50,86	1 017,11	666,23	666,25
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	411,13	20 556,68	666,25	
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	271,00	27 100,00	666,26	

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. Koszt rozcieńczalnika leku

W analizie uwzględniono również koszt rozcieńczalnika leku. Koszt ten jest ponoszony tylko w przypadku stosowania EPR. Przyjęto, zgodnie z założeniami poczynionymi w *Analizie ekonomicznej*, że chory przyjmuje 100 ml rozcieńczalnika dziennie w trakcie przygotowywania dawki EPR. Dane dotyczące rozcieńczalników przyjęto zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [17].

. Uwzględnione w analizie rozcieńczalniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Koszty rozcieńczalników przyjęte w analizie [PLN]

Nazwa i dawka wyrobu medycznego	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zref. ml sty-list 2013	Oplata NFZ/100 ml	Cena detaliczna /100 ml
Aqua pro injectione Polpharma, 5 ml	19,71	20,70	24,93	16,97	16,45	7 539 030,05	1,86	5,02
Aqua pro injectione Polpharma, 10 ml	26,03	27,33	33,93	33,93	16,97	2 548 530,09		
Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ ml	25,11	26,37	31,02	19,38	21,33	12 486 950,02		
Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ ml	30,02	31,52	38,76	38,76	19,38	8 984 490,11		

Źródło: opracowanie własne

2.6.3. Koszt pomp do infuzji i zestawów do infuzji

EPOPROSTENOL

EPR podawany jest w ciągłej infuzji dożyłnej, natomiast TRE podawany jest w ciągłej infuzji podskórnej. Podawanie leków odbywa się za pomocą przenośnych pomp infuzyjnych. W niniejszej analizie uwzględniono również koszty osprzętu medycznego potrzebnego do przyjmowania leków tj. pomp do infuzji i zestawów do infuzji. Dla uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu produktu leczniczego w związku z usterkami sprzętu pacjent musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji [7]. W niniejszej analizie przyjęto, że:

- ⊗ [REDACTED]
- ⊗ Remodulin® (treprostynil) w ciągłej infuzji podskórnej podawany jest za pomocą pompy CADD MS-3 [16,18].

[REDACTED]

[REDACTED]

- ⊗ TRE: chory posiada dwie pompy do infuzji, których koszt ponoszony jest w momencie rozpoczęcia leczenia; wymiana zestawu do infuzji następuje codziennie.

[REDACTED]

Tabela 12.
Koszt pomp do infuzji i zestawów do infuzji uwzględniony w analizie [PLN]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Koszt dla chorych zmieniających terapię taki sam jak dla chorych rozpoczynających leczenie
Źródło: opracowanie własne

2.6.4. Koszt hospitalizacji

EPOPROSTENOL

W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dojście żyłne. Procedurę tę należy przeprowadzić w szpitalu wyposażonym we właściwy sprzęt do resuscytacji [7].

Długotrwałe podawanie produktu Veletri® prowadzone jest drogą dożylną przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej. Chory musi być odpowiednio przeszkolony w zakresie wszystkich aspektów pielęgnacji centralnego cewnika żylnego, aseptycznego przygotowywania roztworu produktu Veletri® do infuzji dożylnnej, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji [7].

W niniejszej analizie uwzględniono więc koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia, dostosowaniem dawki EPR oraz hospitalizacji związanej z założeniem cewnika Hickmana, umożliwiającego stały wlew dożylny leku.

Koszt chirurgicznej implantacji cewnika Hickmana obliczono na podstawie wyceny punktowej świadczenia szpitalnego zgodnie z *Zarządzeniem Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [29]. Przyjęto założenie, że chory przebywa w szpitalu w ramach jednodniowej hospitalizacji. Na podstawie Zaleceń Komisji Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Infekcjom przy Instytucie Roberta Kocha dotyczących zapobiegania infekcjom związanym z obecnością cewników naczyniowych przyjęto konserwatywne założenie, że zmiana cewnika następuje dwa razy w ciągu roku [27].

Chorzy rozpoczynający leczenie EPR są hospitalizowani (w związku z rozpoczęciem leczenia) 5,65 dnia (zgodnie z założeniem z *Analizy ekonomicznej*). W związku z tym założono, że chory przebywa 4,65 dnia w szpitalu w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem *Programu lekowego* i jeden dzień w ramach wykonania świadczenia implantacji cewnika Hickmana. Koszt hospitalizacji 4,65-dniowej wyceniono na podstawie wyceny punktowej świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem Nr 5/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) zwanego danej Zarządzeniem Nr 5/2014/DGL* [28]. Wycenę 52 PLN za punkt przyjęto na podstawie *Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku* [13]. W poniższej tabeli zostały zaprezentowane koszty składające się na koszt hospitalizacji chorych leczonych EPR.

Tabela 13.
Roczny koszt hospitalizacji chorych leczonych EPR

Świadczenie	Numer świadczenia	Liczba świadczeń na rok	Wycena punktowa świadczenia	Wycena punktu [PLN]	Roczny koszt [PLN]
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją	5.52.01.0001445	2	25,00	52,00	2 600,00
Hospitalizacja związana z wykonaniem <i>Programu lekowego</i>	5.08.07.0000001	4,65	9,00	52,00	2 176,20
Suma kosztów hospitalizacji wyznaczona dla chorych rozpoczynających leczenie* [PLN]					4 776,20
Suma kosztów hospitalizacji wyznaczona dla chorych kontynuujących leczenie [PLN]					2 600,00

*Koszt dla chorych zmieniających terapię taki sam jak dla chorych rozpoczynających leczenie
Źródło: opracowanie własne

Warto zaznaczyć, że w późniejszych latach ponoszony jest wyłącznie koszt wymiany cewnika Hickmana dwa razy do roku, gdyż chory ma już ustaloną dawkę leku, w związku z czym nie występuje koszt jej dostosowywania.

TREPROSTYNIL

Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Remodulin®* chory musi być przeszkolony w zakresie prawidłowej metody aseptycznej podczas przygotowywania zbiornika do infuzji oraz odpowietrzania drenów i podłączeń zestawu do podawania infuzji [5]. Dodatkowo chory

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 16.

Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące dla terapii EPR, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr		Wartość	Źródło	
Roczna dawka leku	TRE	Chorzy kontynuujący leczenie	1 021,13	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [17]
		Chorzy rozpoczynający leczenie	701,36	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® [5]
	EPR			
	Cena hurtowa za mg leku	TRE	666,25	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [17]
			Dane dostarczone przez Zamawiającego [11]	
	TRE	Chorzy rozpoczynający leczenie		
		Chorzy kontynuujący leczenie		
	EPR	Chorzy rozpoczynający leczenie*		Dane dostarczone przez Zamawiającego [11]
		Chorzy kontynuujący		

Parametr		Wartość	Źródło
	leczenie		
Koszt hospitalizacji	TRE	Chorzy rozpoczynający leczenie	468,00
		Chorzy kontynuujący leczenie	0,00
	EPR	Chorzy rozpoczynający leczenie*	4 776,20
		Chorzy kontynuujący leczenie	2 600,00
			Dane dostarczone przez Zamawiającego [11]

*Koszt dla chorych rozpoczynających leczenie i dla chorych zmieniających terapię jest taki sam
Źródło: opracowanie własne

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [18], że w horyzoncie analizy warunków powyższy nie zostanie spełniony w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 84% planowanego budżetu na refundację. Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014 jest wyższy niż na rok 2013 [18,19]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne) i perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę średni koszt, będący średnią z kosztów wyznaczonych dla każdego wariantu populacji. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około [REDACTED] PLN w 2014 roku.

Obecnie lek Veletri® nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 18.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń
Źródło: opracowanie własne

Tabela 21.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Źródło: opracowanie własne

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje obniżenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

[REDACTED]

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje obniżenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy wspólnej w wersji z RSS w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

[REDACTED]

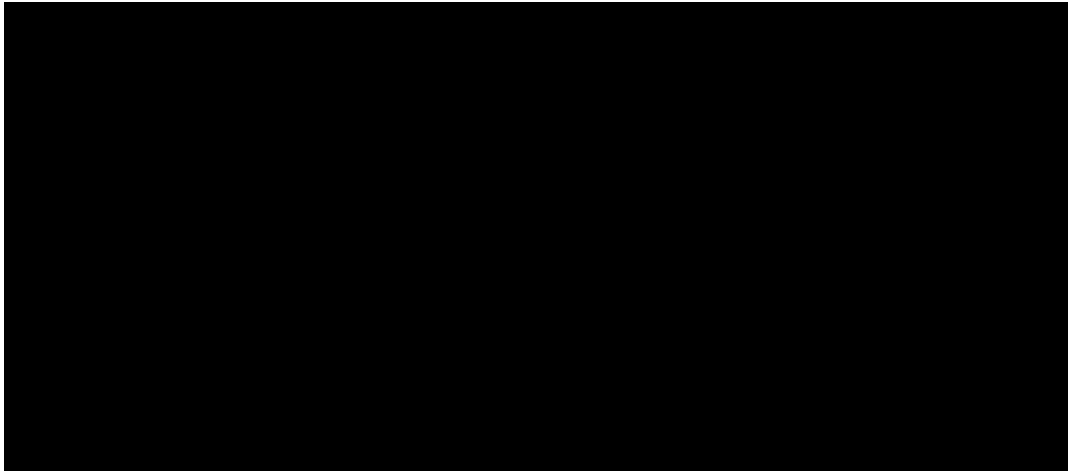
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Veletri® w analizowanym wskazaniu wyniosą w wersji z RSS w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

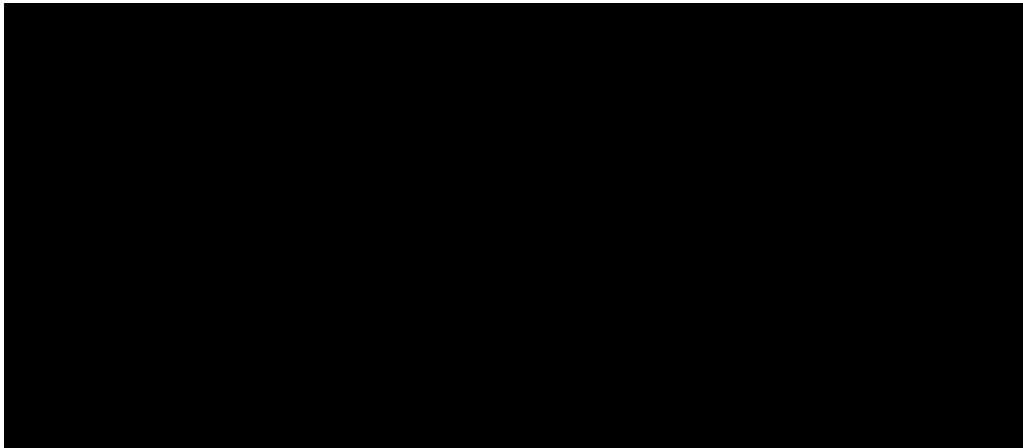
Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS [PLN]



Rysunek 4.

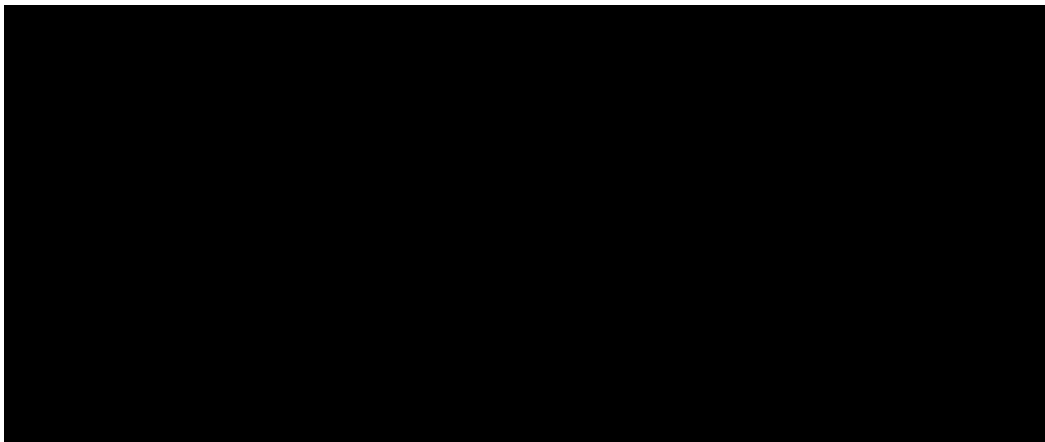
Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji z RSS [PLN]



Rysunek 5.
Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS [PLN]



Rysunek 6.
Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS [PLN]



3. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano zmienność wybranych parametrów. Pierwszym parametrem testowanym w analizie wrażliwości był udział rynkowy w leczeniu chorych dołączających do leczenia EPR. Przetestowano również zmianę udziałów rynkowych przejmowanych przez EPR od TRE w kolejnych latach analizy. Przyjęto nowy wariant dawkowania EPR. Zgodnie z obliczeniami *Analizy ekonomicznej* przyjęto, że alternatywnym sposobem dawkowania może być ten wyznaczony na podstawie zużytych fiolek leku (uwzględniających potencjalną stratę leku). Badano jak zmienią się

wydatki inkrementalne w obydwu perspektywach (perspektywie wspólnej i perspektywie płatnika publicznego) jak również w obydwu wariantach: z RSS i bez RSS. Przyjęto wyznaczenie różnic dla wariantu prawdopodobnego populacji.

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

⁴ [REDACTED]

Tabela 23.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 24.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy z perspektywy wspólnej w wersji z RSS

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 25.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS

Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	
			Wariant	Wariant

Źródło: opracowanie własne

Tabela 26.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy z perspektywy wspólnej w wersji bez RSS

Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	
			Wariant	Wariant

Źródło: opracowanie własne

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Veletri® (epoprostenol) w leczeniu chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* spowoduje nowe konsekwencje w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Chodzi tutaj o konieczność hospitalizacji chorych związanej z dostosowaniem dawki i implantacją chirurgiczną cewnika Hickmana, jednak koszty tych możliwości zostały wzięte pod uwagę w analizie kosztowej.

Mimo zaistniałej sytuacji uważa się, że w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Veletri® w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do *Programu lekowego*, a zatem chorych spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji, w której spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* można stwierdzić, że wnioskowana technologia ma porównywalne bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w stosunku do komparatora [12].

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi. Nakłada ona na chorego dodatkowe wymogi związane z rozpoczęciem leczenia. Po pierwsze chory musi zostać odpowiednio przeszkolony w zakresie wszystkich aspektów pielęgnacji centralnego cewnika żylnego i aseptycznego przygotowywania roztworu produktu Veletri® do infuzji dożyłnej, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji [7].

Poniższa tabela (Tabela 27.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 27.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Tak*
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Tak
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

*Istnieje możliwość wystąpienia lęku chorego związanego z implantacją cewnika Hickmana. Jednak cewnikowanie jest bardzo powszechną praktyką kliniczną. Zakłada się tym samym, że lęk ten wynika z nieposiadania wystarczającej wiedzy dotyczącej zabiegu i pielęgnacji samego cewnika.

Źródło: opracowanie własne

6. Założenia i ograniczenia

SZACOWANIE POPULACJI

Założeniem przyjętym w niniejszej analizie było uwzględnienie populacji docelowej na podstawie populacji już leczonej komparatorem. Przyjęto ograniczenie populacji docelowej dla technologii wnioskowanej do populacji leczonych TRE. Dodatkowo dla chorych leczonych przyjęto roczny współczynnik dyskontynuacji leczenia, uwzględniony również w *Analizie ekonomicznej* [14], a tym samym dokonano podziału na chorych kontynuujących leczenie i chorych rozpoczynających leczenie.

DAWKOWANIE LEKÓW

Założeniem przyjętym w analizie było oszacowanie dawki TRE na podstawie najbardziej aktualnych danych dotyczących liczby zrefundowanych miligramów leku w roku 2013. Z uwagi na wiarygodność danych, na podstawie których oparto szacowanie populacji, zdecydowano się na uwzględnienie ich w liczeniu średniej dawki TRE na chorego. Założono, że dawka dla chorych kontynuujących będzie taka sama i ukształtuje się na poziomie tej z 2013 roku. W przypadku rozpoczynania leczenia TRE zdecydowano się uwzględnić dostosowywanie dawki leku.

Założeniem przyjętym w analizie było również szacowanie dawki dla EPR. Chorych leczonych EPR podzielono na trzy grupy: chorzy rozpoczynający leczenie, chorzy zmieniający terapię z terapii treprostynilem na terapię epoprostenolem i chorzy kontynuujący leczenie. Dla każdej grupy wyznaczono oddzielne dawkowanie, na podstawie dawkowania szacowanego w ramach *Analizy ekonomicznej*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.3 i będzie ona stanowić podstawę limitu w tej grupie. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Veletri®(epoprostenol) do *Wykazu leków refundowanych*

w ramach kategorii dostępności *lek stosowany w ramach Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.*

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych epoprostenolu nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego. W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny RSS łączne wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej spadną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych epoprostenolu nastąpi spadek wydatków z perspektywy wspólnej. W przypadku uwzględnienia proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny RSS łączne wydatki w perspektywie wspólnej (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej spadną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Veletri® w populacji docelowej z uwzględnieniem RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Finansowanie epoprostenolu w ramach kategorii dostępności lek stosowany w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

8. Załączniki

8.1. Dane refundacyjne NFZ

Tabela 28.

Liczba miligramów treprostynilu zrefundowanych przez NFZ w roku 2013 (spośród dostępnych danych)

Nazwa i postać leku	Refundacja opakowań styczeń- listopad 2013	Refundacja opakowań 2013 (uwzględniając prognozę na grudzień 2013)	Refundacja mg na rok 2013
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	50,86	55,48	1 109,57
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	411,13	448,51	22 425,47
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	271,00	295,64	29 563,64

Źródło: opracowanie własne

8.2. Dane uwzględnione przy szacowaniu populacji

Tabela 29.

Dane uwzględnione przy szacowaniu liczby chorych uczestniczących w *Programie lekowym*

	Dane historyczne			[Redacted]		
	2011	2012	2013	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba chorych uczestniczących w programie lekowym	384	425	487	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych zaprezentowanych przez M. Kurzynę na 3 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [15]

Tabela 30.

Dane uwzględnione przy szacowaniu liczby chorych hemodializowanych i ich prognoza na lata analizy

	Dane historyczne		Prognoza			
	2012	Zmiana roczna	2013			
Liczba chorych hemodializowanych	17 517	600	18 117			

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych zaprezentowanych w *Raporcie o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 2012* [21]

Tabela 31.

Dane uwzględnione przy liczeniu populacji docelowej i ich prognoza na lata analizy

	Dane historyczne			Prognoza		
	2011	2012	2013			
Liczba chorych leczonych treprostynilem	41	50	52			

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych zaprezentowanych przez M. Kurzynę na 3 *Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego* [15]

8.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Veletri® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [25]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej i brak tych samych mechanizmów działania w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Różnice w mechanizmie działania epoprostenolu względem leków obecnie refundowanych w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* zaprezentowano poniżej:

- ⊗ Veletri® (EPR) charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania wynoszącym około 3-5 minut, co oznacza, że po 3-5 minutach od wchłonięcia, połowa leku zostaje zużyta przez organizm [18]. Z tego względu podanie leku musi odbywać się w ciągłej infuzji dożylniej. Ponadto produkt Veletri® rozcieńczony do ostatecznego stężenia w pojemniku do podawania leku może być podawany natychmiast w temperaturze pokojowej (25°C) maksymalnie przez 48 godzin [7];
- ⊗ Remodulin® (TRE) charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania wynoszącym około 4,5 godziny. [18] Podanie leku może odbywać się w ciągłej infuzji dożylniej lub podskórnej. Wykazano trwałość chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną pojedynczego zbiornika (strzykawki) rozcieńzonego roztworu produktu Remodulin® podawanego w infuzji dożylniej przez okres do 48 godzin w temperaturze 37°C w stężeniach od 0,004 mg/ml w zbiorniku z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła. Jednak, aby zminimalizować ryzyko zakażeń krwi, maksymalny okres stosowania rozcieńzonego produktu Remodulin® nie powinien przekraczać 24 godzin. Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną pojedynczego zbiornika (strzykawki) nierozcieńzonego produktu Remodulin® podawanego podskórnie przez okres do 72 godzin w temperaturze 37°C. [3]

Objęcie refundacją epoprostenolu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Veletri® do jednej z już istniejących grup limitowych

gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby tę samą nazwę międzynarodową i taki sam mechanizm działania, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Zgodnie z *Ustawą o refundacji*, podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stosowanych w ramach *Programu lekowego* stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD (ang. defined daily dose – zalecana dobową dawkę leku), który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa. W niniejszej analizie, cena hurtowa brutto EPR jest liniowa za miligram leku, zatem nie ma znaczenia, która prezentacja stanowiła będzie podstawę limitu. Przyjęto zatem, że postawę limitu stanowi następująca prezentacja leku:

- ⊗ Veletri®, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg, 1 fiolka.

8.4. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego

Kryteria kwalifikacji do leczenia II rzutu u świadczeniobiorców w wieku 18 lat i powyżej:

Do leczenia II rzutu epoprostenolem, bosentanem, iloprostem, treprostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętniczym nadciśnieniem płucnym: 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.

Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu treprostynilem:

- ⊗ nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych;
- ⊗ zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;
- ⊗ ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh C;
- ⊗ czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;
- ⊗ wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;

- ⊗ ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;
- ⊗ zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- ⊗ nieleczona niewydolność serca;
- ⊗ ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- ⊗ ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg
- ⊗ epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;
- ⊗ brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
- ⊗ jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania treprostynilu w czasie ciąży;
- ⊗ terapii treprostynilem nie prowadzi się u karmiących matek.

Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu epoprostenolem:

- ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężką dysfunkcją lewej komory;
- ⊗ terapii epoprostenolem nie prowadzi się u matek karmiących
- ⊗ leku nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc

8.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 32.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	ze środków publicznych	
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.3.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

8.6. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 33.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	16
Tabela 2. Oszacowanie populacji docelowej	18
Tabela 3. Oszacowanie populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną	19
Tabela 4. Koszty nieróżniące ocenianych technologii medycznych	20
Tabela 5. Dawkowanie leku Veletri® na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	22
Tabela 6. Dawkowanie leku Veletri® na podstawie badania <i>Chakinala 2013</i>	23
Tabela 7. Rzeczywista liczba miligramów leku Veletri® zużywana przez jednego chorego ...	25
Tabela 8. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie [mg/rok leczenia jednego chorego] .	27
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie [PLN]	28
Tabela 10. Średnia ważona cena hurtowa za miligram treprostynilu [PLN].....	28
Tabela 11. Koszty rozcieńczalników przyjęte w analizie [PLN]	30
Tabela 12. Koszt pomp do infuzji i zestawów do infuzji uwzględniony w analizie [PLN]	31
Tabela 13. Roczny koszt hospitalizacji chorych leczonych EPR	33
Tabela 14. Roczny koszt hospitalizacji chorego rozpoczynającego leczenie TRE	34
Tabela 15. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące dla terapii TRE, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej	34
Tabela 16. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące dla terapii EPR, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej	35
Tabela 17. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	36
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	39
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS	40
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	41
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS	43
Tabela 22. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	48
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS	49

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy z perspektywy wspólnej w wersji z RSS	49
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS	50
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy z perspektywy wspólnej w wersji bez RSS	50
Tabela 27. Aspekty społeczne i etyczne	52
Tabela 28. Liczba miligramów treprostynilu zrefundowanych przez NFZ w roku 2013 (spośród dostępnych danych)	56
Tabela 29. Dane uwzględnione przy szacowaniu liczby chorych uczestniczących w <i>Programie lekowym</i>	56
Tabela 30. Dane uwzględnione przy szacowaniu liczby chorych hemodializowanych i ich prognoza na lata analizy	57
Tabela 31. Dane uwzględnione przy liczeniu populacji docelowej i ich prognoza na lata analizy.....	57
Tabela 32. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	61
Tabela 33. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	63

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	14
Rysunek 2. Dopasowanie liniowe do median dawek leku Veletri® przedstawionych w badaniu <i>Chakinala 2013</i>	24
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS [PLN]	46
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji z RSS [PLN]	46
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS [PLN]	47
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS [PLN]	47

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Alkukhun L., Bair N., Dweik R., *Subcutaneous to Intravenous Prostacyclin Analog Transition in Pulmonary Hypertension*, J Cardiovasc Pharmacol 2014;63:4–8
3. Black K., *Anticoagulation for haemodialysis: Educational Supplement Renal Society of Australasia Journal*; 2008; 4(3): s. 95-98
4. Chakinala M., Barst R., Frantz R. i in., *Epoprostenol Dosing Regimes in The PROSPECT Registry*, 2013
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tracleer® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Chin K. M., Badesch D. B., Robbins I. M., *Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study*, Am Heart J 2014; 167: 218-225.e1
10. Dane dostarczone przez dystrybutora AKME, www.akme.com.pl
11. Dane dostarczone przez Zamawiającego
12. ██████████., *Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z PAH w klasie czynnościowej WHO III lub IV – Analiza kliniczna*
13. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku, www.nfz.gov.pl

14. ██████████, *Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z PAH w klasie czynnościowej WHO III lub IV – Analiza ekonomiczna*
15. Kurzyna M., *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013: 3. Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*, Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=33240>
18. Plan finansowy NFZ na 2013 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 64/2012/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października sierpnia 2012 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
19. Plan finansowy NFZ na 2014 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok
20. Pulmonary Hypertension Association, *Emergency 101 Information for Emergency Medical Professionals*
21. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Gredna R. i wsp. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 2012*. Drukonsul, Gdańsk 2013.
22. 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, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
23. Shen J.I., Mitani A.A., i in., *Use and safety of heparin-free maintenance hemodialysis in the USA*, *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28; s. 1589–1602

-
24. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 rok
 25. 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, z poz. zm.)
 26. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 27. Zalecenia Komisji Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Infekcjom przy Instytucie Roberta Kocha: Zapobieganie infekcjom związanym z obecnością cewników naczyniowych, Zeszyt IV, wydanie II, Katowice 2010
 28. Zarządzenie Prezesa NFZ 05/2014/DGL z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
 29. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-