





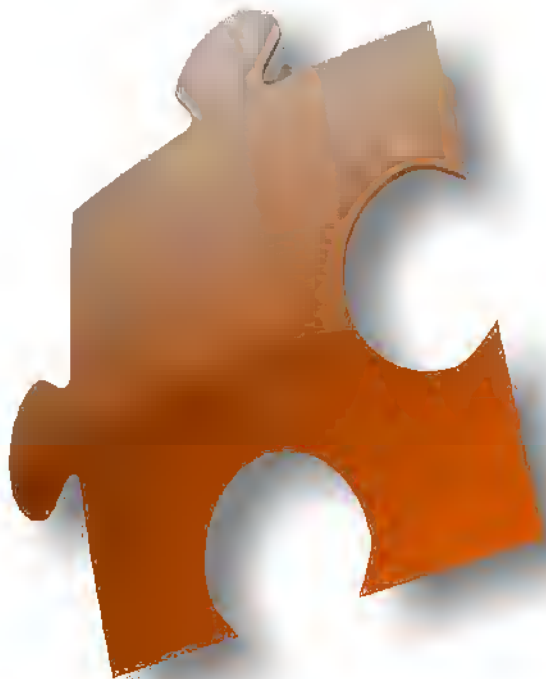
Instytut
Arcana



Macytentan (Opsumit®)
w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów
z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP)
w skojarzeniu z sildenafilem –
analiza ekonomiczna



Kraków 2014



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

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

Raport wykonano na zlecenie firmy *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	6
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA EKONOMICZNA	10
4.1. Metodyka.....	10
4.1.1. Cel analizy	10
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	10
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	11
4.1.4. Perspektywa.....	12
4.1.5. Horyzont czasowy.....	12
4.1.6. Dyskontowanie	13
4.1.7. Technika analityczna	13
4.1.7.1. Wybór techniki analitycznej	13
4.1.7.2. Analiza wrażliwości.....	15
4.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu	15
4.1.7.4. Walidacja konwergencji	16
4.1.7.5. Walidacja zewnętrzna	16
4.2. Model decyzyjny	16
4.2.1. Opis modelu.....	16
4.2.2. Parametry modelu	20
4.2.2.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	20
4.2.2.2. Analiza kosztów	26
4.3. Zestawienie parametrów modelu	33
4.4. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej	36
4.5. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych	37
4.6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	38
4.6.1. Analiza podstawowa	38
4.6.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	39
4.6.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	39
4.6.2. Analiza wrażliwości	40
5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	48
6. OGRANICZENIA ANALIZY	51
7. DYKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE.....	53
8. ZAŁĄCZNIKI	57
8.1. Ocena jakości życia w tętniczym nadciśnieniu płucnym: wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia.....	57
9. SPIS TABEL	61



10. SPIS RYSUNKÓW	62
11. PIŚMIENNICTWO	63

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Ekspert kliniczny		
[REDAKTED]	[REDAKTED]	✓ Konsultacje w zakresie aktualnej praktyki leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w programie lekowym

Data zakończenia analizy: wrzesień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax. +48 12 263 60 38

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

email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CUR	Współczynnik koszt-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
ERA	Antagonista receptora endoteliny(ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>)
FC	Klasa czynnościowa według WHO
ILO	Iloprost
ILO+ SIL	Iloprost+ sildenafil
LN	Logarytm naturalny
LYG	Lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
m ²	Metr kwadratowy (jednostka powierzchni)
MAC	Macytentan
MAC + SIL	Macytentan + sildenafil
mg	Miligram
min	Minut(y)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PDE5	Inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor</i>)
pkt	Punkt
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>qualit- adjusted life year</i>).
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
sGCS	Stymulator rozpuszczalnej cyklazy guanylowej (ang. <i>soluble guanylate cyclase stimulator</i>)
SIL	sildenafil
Ust.	Ustęp (jednostka redakcyjna aktów prawnych)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania macytentanu stosowanego w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)*,

jako terapia II rzutu, w populacji dorosłych pacjentów, w skojarzeniu z sildenafilem.

Analizę przeprowadzono na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania macytentanu podawanego w skojarzeniu z sildenafilem (MAC+SIL) w porównaniu z iloprestem w skojarzeniu z sildenafilem (ILO+SIL). Przyjęto, że obie terapie stosowane są w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [23], jako leczenie II rzutu, w populacji dorosłych pacjentów.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [11] nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze klinicznej schematu leczenia MAC+SIL nad kombinacją ILO+SIL (a także wnioskowanie odwrotne o przewadze klinicznej ILO+SIL nad MAC+SIL), pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu II linii dorosłych pacjentów z TNP. Biorąc pod uwagę ograniczenia spowodowane jakością dostępnych dowodów klinicznych, zgodnie z którymi nie istnieje możliwość udowodnienia różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami, ocenę opłacalności stosowania duoterapii macytentan + sildenafil w porównaniu do duoterapii iloprost + sildenafil przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Wynikiem tej analizy jest różnica kosztów pomiędzy porównywanymi schematami leczenia.

W skonstruowanym na potrzeby analizy modelu farmakoekonomicznym uwzględniono następujące parametry, pozwalające określić całkowite koszty leczenia w ramionach MAC+SIL i ILO+SIL w horyzoncie dożywotnim:

- Koszt macytentanu
- Koszt iloprostu

- Koszt sildenafilu,
- Koszt treprostynilu (stosowanego po niepowodzeniu terapii II rzutu),
- Koszt podania leków w programie,
- Koszt diagnostyki i monitorowania w programie,
- Dane dotyczące skuteczności analizowanych terapii (czas do pogorszenia stanu zdrowia oraz czas do zgonu) skalkulowane na podstawie wyników badania SERAPHIN [24].

W ramach prac nad analizą nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, które w sposób istotny mogłyby wpłynąć na wartość różnicy kosztów MAC+SIL vs ILO+SIL. Zgodnie z powyższym analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Obliczenia przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*) jak i bez uwzględnienia RSS [REDACTED]

Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie, natomiast wyniki zdrowotne na poziomie 3,5%.

W celu oceny stabilności wyników przeprowadzono analizę wrażliwości.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem duoterapii macytentan + sildenafil **jest strategią tańszą** niż analogiczne leczenie z udziałem duoterapii iloprost + sildenafil [redacted]

Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego

Wnioski końcowe

Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi wytycznymi postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [5], po niepowodzeniu terapii I rzutu (jeśli odpowiedź kliniczna nie jest uważana za wystarczającą) powinno zostać zastosowane leczenie skojarzone (*combination therapy*), z użyciem 2 lub więcej grup leków jednocześnie. W aktualnie obowiązującym programie lekowym *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [21] jedyną terapią skojarzoną dopuszczoną w leczeniu II rzutu TNP u dorosłych pacjentów jest duoterapia iloprost + sildenafil.

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 [28].

z udziałem duoterapii macytentan + sildenafil **jest strategią tańszą** niż analogiczne leczenie z udziałem duoterapii iloprost + sildenafil [redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej dowodzą, że terapia macytentanem stosowanym w skojarzeniu z sildenafilem w programie lekowym *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* w populacji dorosłych chorych, jest technologią tańszą w stosunku do jedynej obecnie dostępnej w programie opcji terapeutycznej przeznaczonej do leczenia II rzutu TNP, zgodnej z wytycznymi postępowania terapeutycznego w TNP (terapia kombinowana z udziałem iloprostu i sildenafilu).

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Opsumit® (macytentan) w ramach programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem w drugim rzucie terapii.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny został ustalony zgodnie z projektem opisu programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [23] oraz Charakterystyką produktu leczniczego Opsumit® [22].

Tabela 1.
Problem zdrowotny dla analizy ekonomicznej

Składnik problemu decyzyjnego	Opis składnika problemu decyzyjnego	Komentarz/uzasadnienie
Populacja	Dorośli chorzy (18 lat i więcej) z tętniczym nadciśnieniem płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO.	Populacja zgodna z Projektem Programu Lekowego [23] i Charakterystyką Produktu Leczniczego Opsumit® [22]
Interwencja	Duoterapia macytentan+sildenafil (MAC+SIL): Macytentan (produkt leczniczy Opsumit®) podawany w dawce 10 mg raz na dobę, doustnie w skojarzeniu z sildenafilem (produkt leczniczy Revatio®) podawanym w dawce 20 mg 3 razy dziennie, doustnie.	Interwencja zgodna z Projektem Programu Lekowego [23], Charakterystyką Produktu Leczniczego Opsumit® [22], a także Charakterystyką Produktu Leczniczego Revatio® [26].

Składnik problemu decyzyjnego	Opis składnika problemu decyzyjnego	Komentarz/uzasadnienie
Komparator (technologia opcjonalna)	<p>Duoterapia iloprost+sildenafil (ILO+SIL):</p> <p>Iloprost (produkt leczniczy Ventavis®) podawany w formie inhalacji (przez ustnik nebulizatora) 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów na inhalację, liczba inhalacji na dobę 6 do 8, w skojarzeniu z sildenafilem (produkt leczniczy Revatio®) podawanym w dawce 20 mg 3 razy dziennie, doustnie.</p>	<p>Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi wytycznymi postępowania w leczeniu TNP (Galie 2013 [5]), po niepowodzeniu terapii I rzutu (jeśli odpowiedź kliniczna nie jest uważana za wystarczająca) powinno zostać zastosowane leczenie skojarzone (<i>combination therapy</i>), z użyciem 2 lub więcej grup leków jednocześnie (antagonista receptora endoteliny [ERA], inhibitor fosfodiesterazy typu 5 [PDE5] lub stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej [sGCS], prostanoid).</p> <p>W aktualnie obowiązującym programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [21] jedyną terapią skojarzoną dopuszczoną w leczeniu II rzutu TNP u dorosłych pacjentów jest duoterapia iloprost + sildenafil (obecnie stosowana opcja terapeutyczna w analizowanej populacji w Polsce zgodna z wytycznymi postępowania terapeutycznego w TNP [5]).</p> <p>Wybrany komparator jest zgodny z Projektem Programu Lekowego [23], Charakterystyką Produktu Leczniczego Ventavis® [30] i Charakterystyką Produktu Leczniczego Revatio® [26].</p>
Wyniki zdrowotne	<p>Brak</p> <p>(podstawowy wynik analizy minimalizacji kosztów to różnica kosztów pomiędzy porównywanymi interwencjami)</p>	<p>Analiza efektywności klinicznej [11] wykazała iż ze względu na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami klinicznymi dla MAC+SIL i ILO+SIL nie istnieje możliwość porównania efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem technologii wnioskowanej i opcjonalnej, co oznacza brak dowodów na występowanie różnic w wynikach zdrowotnych interwencji i komparatora (szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 4.1.7 Technika analityczna), dlatego zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [28] jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu technologii.</p>
	<p>Lata życia (LYG, ang. <i>Life-Years Gained</i>)</p> <p>Lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>)</p>	<p>Uzyskane efekty zdrowotne zaprezentowano w ramach analizy koszty-konsekwencje (oba wymienione wyniki zdrowotne są preferowane przez Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [28]). W związku z wyborem techniki analitycznej (szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 4.1.7 Technika analityczna) uzyskane wartości są jednakowe dla interwencji i komparatora.</p>

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [11] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna jest nową analizą wykonaną na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [11], która dostarczyła dowodów naukowych odnośnie skuteczności oraz bezpieczeństwa technologii medycznych porównywanych w niniejszej analizie ekonomicznej.

Pozostałymi danymi wejściowymi do modelu były:

- Koszty substancji stosowanych w programie *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)* wraz z kosztami podania leków i monitorowania terapii, oszacowane przez autorów niniejszej analizy zgodnie z Projektem Programu Lekowego [23], aktualnymi zaleceniami klinicznymi [5], opinią eksperta medycznego oraz taryfikatorami opłat (zobacz rozdział 4.2.2.2);
- Dla analizy progowej wykonanej w celu wyznaczenia ceny zbytu netto macytentanu, przy której współczynnik koszt-użyteczność (CUR) dla schematu MAC+SIL nie jest wyższy od analogicznego współczynnika dla schematu ILO+SIL wyznaczono użyteczności stanów chorobowych ujętych w modelu; użyteczności zostały przyjęte w oparciu o przeprowadzony (przez autorów niniejszej analizy) przegląd systematyczny (zobacz rozdział *Ocena jakości życia w tętniczym nadciśnieniu płucnym: wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia*).

4.1.4. Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu [28] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić również z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta), jednakże mając na uwadze fakt, iż nie zidentyfikowano bezpośrednich kosztów związanych z leczeniem chorych w ramach programu leczenia dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) mających charakter różniący dla porównywanych schematów terapeutycznych z perspektywy pacjenta, analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

4.1.5. Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla okresu 20 lat, co odpowiada horyzontowi dożywności pacjenta. Dane na temat przeżycia chorych w modelu dla scenariusza podstawowego analizy wskazują, że po 20 latach ■■■■■ pacjentów znajdzie się w stanie zgon (przeżycie pacjenta wyznaczono w oparciu o dane z badania SERAPHIN [24], zgodnie z którym wiek początkowy pacjentów wynosi 45,5 lat).

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [28].

W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- Nie przeprowadzono symulacji dla wariantów zakładających przyjęcie stopy dyskontowej 0% lub 5% dla wyników zdrowotnych, ponieważ zmiany tego parametru nie mają wpływu na wynik analizy minimalizacji kosztów.

Dla analizy progowej wykonanej w celu wyznaczenia ceny zbytu netto macytentanu, przy której współczynnik koszt-użyteczność (CUR) dla schematu MAC+SIL nie jest wyższy od analogicznego współczynnika dla schematu ILO+SIL w ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

4.1.7. Technika analityczna

4.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych metod terapii.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [11] nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego macytentan + sildenafil (MAC+SIL) vs iloprost + sildenafil (ILO+SIL). W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną randomizowaną próbę kliniczną, w której badano efektywność kliniczną macytentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (SERAPHIN [24]) w porównaniu z placebo.

Po stronie komparatora odnaleziono jedną randomizowaną próbę kliniczną oceniającą efekty leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem terapii skojarzonej ILO+SIL (Ghofrani 2002 [9]). W wyniku przeprowadzonej oceny badań SERAPHIN [24] oraz Ghofrani 2002 [9] pod kątem potencjalnej heterogeniczności klinicznej i metodologicznej zidentyfikowano istnienie istotnych rozbieżności [11]:

- Do próby klinicznej SERAPHIN [24] włączono 742 pacjentów, podczas gdy w pracy Ghofrani 2002 [9] łącznie uwzględniono 30 pacjentów,
- W publikacji Ghofrani 2002 [9] populację włączoną do badania stanowią nie tylko chorzy o różnej etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP), lecz także pacjenci, u których zdiagnozowano przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (grupa pacjentów nie uwzględniona w badaniu SERAPHIN [24]),
- Czas obserwacji w badaniu SERAPHIN [24] wynosi około 3 lat, zaś w badaniu Ghofrani 2002 [9] zaprojektowano w celu krótkoterminowej oceny efektów terapii (czas obserwacji to mniej niż 1 dzień),
- W próbie klinicznej SERAPHIN [24] oceniano rzeczywisty wpływ terapii na uzyskanie klinicznie istotnych efektów leczenia (redukcja zgonów, pogorszenia choroby, hospitalizacji, konieczności przeszczepienia płuc), w badaniu dla komparatora oceniano głównie punkty końcowe odnoszące się do zmiany parametrów hemodynamicznych płuc oraz serca [9].

W związku z wymienionymi powyżej rozbieżnościami stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego MAC+SIL vs ILO+SIL. [11].

Brak badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analiz porównawczych jest charakterystyczny dla chorób rzadkich, do których należy tętnicze nadciśnienie płucne. Niewielka liczebność populacji chorych uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazanie znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z uwagi na złożony i często wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji [3]. Poważnym problemem jest brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzanych z grupą kontrolną w dłuższym horyzoncie czasowym. Powodem takiego stanu rzeczy jest etyczny aspekt stosowania placebo lub opieki paliatywnej wobec pacjentów z grupy kontrolnej, podczas gdy w niektórych krajach dostępne są skuteczne metody leczenia [7].

Podsumowując, zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [11] nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze klinicznej schematu leczenia MAC+SIL nad kombinacją ILO+SIL (a także wnioskowanie odwrotne o przewadze klinicznej ILO+SIL nad MAC+SIL), pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu II linii dorosłych pacjentów z TNP. Ponieważ brak dowodów naukowych wskazujących na istotne różnice w efektywności klinicznej rozpatrywanych opcji terapeutycznych, interwencje te są jednakowo rekomendowane do stosowania przez aktualne międzynarodowe wytyczne postępowania w leczeniu TNP (Galie 2013 [5]). Wytyczne wskazują ogólnie, że leczenie skojarzone II rzutu może zawierać antagonistę receptora endoteliny + inhibitor fosfodiesterazy typu 5 albo prostanoid + antagonistę receptora endoteliny albo prostanoid + inhibitor fosfodiesterazy typu 5. [5]

W przypadku kiedy w skład terapii wchodzi takie same substancje czynne stosowane zarówno w I jak i II rzucie, sytuację w II linii leczenia TNP można odnieść do zapisów wytycznych dla I rzutu: ponieważ porównania *head-to-head* pomiędzy różnymi substancjami czynnymi stosowa-

nymi w leczeniu TNP nie są dostępne, nie można zaproponować terapii pierwszej linii leczenia opierając się na dowodach pochodzących z badań klinicznych. W tym przypadku wybór leku może zależeć od wielu czynników, takich jak dopuszczenie leku do obrotu, zapisy w charakterystyce produktu leczniczego, sposób podawania, profil działań niepożądanych, preferencje pacjenta, doświadczenie lekarza oraz koszty terapii. (Galie 2013 [5]).

Biorąc pod uwagę ograniczenia spowodowane jakością dostępnych dowodów klinicznych, zgodnie z którymi nie istnieje możliwość udowodnienia różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami, ocenę opłacalności stosowania duoterapii macytentan + sildenafil w porównaniu do duoterapii iloprost + sildenafil przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Jest to najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji.

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest różnica pomiędzy kosztami (tzw. koszt inkrementalny) stosowania, w ramach programu lekowego, duoterapii macytentan + sildenafil (interwencja) oraz kosztami stosowania duoterapii iloprost + sildenafil (komparator). Różnicę kosztów obliczono według następującej standardowej formuły matematycznej:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt}_{(MAC+SIL)} - \text{koszt}_{(ILO+SIL)}$$

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto, że wyniki zdrowotne dla schematów ILO+SIL oraz MAC+SIL będą sobie równe. Oznacza to brak różnic w przeżyciu pacjentów oraz czasie do progresji choroby, a także w częstości występowania działań niepożądanych dla obu interwencji.

4.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

4.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

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

4.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem macytentanu w analizowanym wskazaniu. (szczegóły patrz rozdział *Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych*). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających powyższe kryterium, dlatego walidacja konwergencji nie była możliwa.

4.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. W rozdziale *Dyskusja i Wnioski* zaprezentowano porównanie wyników modelowania z danymi pochodzącymi z 9 rejestrów obejmujących pacjentów z TNP w obszarze przeżycia chorych po 1 roku, 3 latach oraz 5 latach od rozpoczęcia obserwacji.

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

W celu oszacowania kosztów stosowania porównanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjenta w rozważanym wskazaniu. Model Markowa (służący modelowaniu przebiegu życia) został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym oprogramowania *Microsoft Office Excel 2007* z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (plik *Opsumit_CMA.xlsm*) z wykorzystaniem języka programowania VBA (*Visual Basic for Application*).

Technika modelowania została wykorzystana w celu:

- przełożenia wyników badań eksperymentalnych na praktykę kliniczną,
- oceny długoterminowych kosztów oraz wyników zdrowotnych wśród pacjentów objętych leczeniem w ramach programu lekowego.

W modelu zastosowanym w niniejszej analizie wykorzystane zostały wyniki międzynarodowego badania klinicznego SERAPHIN [24] oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.



Horyzont czasowy w modelu został podzielony na równe okresy czasu zwane długością cyklu, która określa przedział czasu w jakim uwzględniona została możliwość zmiany stanu zdrowia pacjenta. W modelu wykorzystanym w bieżącej analizie długość cyklu wynosi 3 miesiące, co jest związane z charakterem przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego: zgodnie z wytycznymi postępowania w leczeniu TNP [5] odpowiedź na leczenie jest zwykle oceniana po 3 lub 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, również zapisy Projektu Programu Lekowego [23] wskazują, że badania nieinwazyjne związane z oceną postępu leczenia wykonuje się co 3 - 6 miesięcy w trakcie uczestnictwa w programie.

W każdym z cykli pacjent, znajdując się w danym stanie modelu, generuje koszt (wydatki płatnika). Po upływie horyzontu czasowego koszty są sumowane oddzielnie dla każdej z technologii medycznych. Zsumowane wartości wykorzystywane są do wyznaczenia wyników inkrementalnych (tj. wyników obejmujących porównanie kosztów ocenianej technologii medycznej z technologią opcjonalną).

Modelowanie przeprowadzono w oparciu o opracowany Model Markowa, uwzględniający stany zdrowia związane z modelowanym przebiegiem życia. Strukturę modelu Markowa przyjęto (podobnie jak ma to miejsce w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia TNP [27, 12, 8]) zgodnie ze stosowaną w tętniczym nadciśnieniu płucnym klasyfikacją *WHO functional class* (WHO-FC), która jest sprawdzonym narzędziem prognostycznym przeżycia pacjentów [6]. Cechą modelu Markowa jest modelowanie przebiegu życia z uwzględnieniem rozłącznych stanów zdrowia (tj. w danym momencie pacjent może znajdować się wyłącznie w jednym stanie modelu).

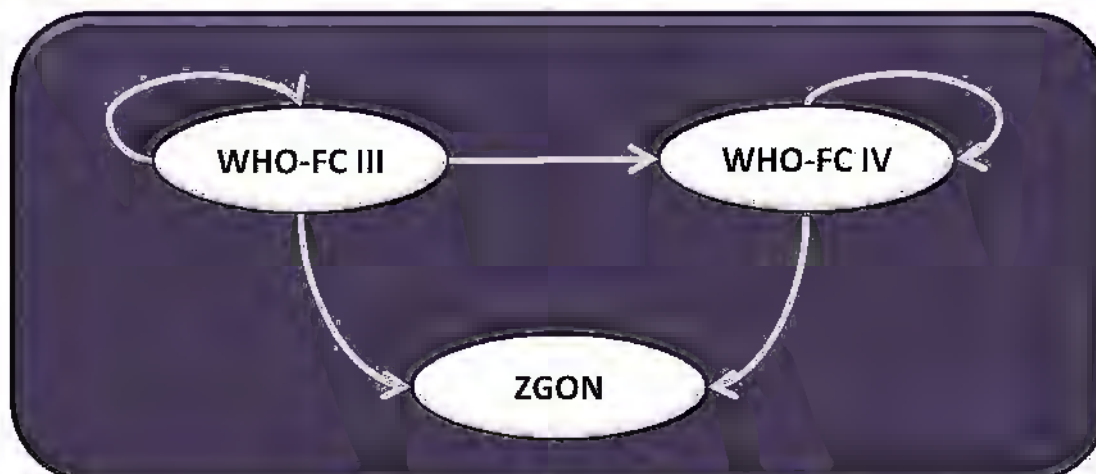
W modelu uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w których może znaleźć się pacjent:

- III klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO (*WHO-FC III*),
- IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO (*WHO-FC IV*),
- *Zgon*.

Schemat modelu Markowa z przedstawieniem dopuszczalnych przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawiono poniżej (patrz Rysunek 1).



Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa



Modelowanie przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się w momencie rozpoczęcia leczenia II rzutu TNP duoterapią macytentan + sildenafil lub technologią opcjonalną (iloprost + sildenafil). Zgodnie z zapisami Projektu Programu Lekowego [23] chorzy rozpoczynający leczenie znajdują się w III klasie czynnościowej wg. klasyfikacji WHO. Pacjenci przebywają w stanie *WHO-FC III* dopóki nie wystąpi pogorszenie stanu zdrowia (zdefiniowane zgodnie z kryteriami z badania SERAPHIN [10] jako przejście do wyższej klasy czynnościowej lub pojawienie się lub nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, z brakiem odpowiedzi na zoptymalizowaną terapię doustnymi lekami moczopędnymi; w modelu pacjent przechodzi do stanu *WHO-FC IV*) lub *zgon* (pacjent przechodzi do stanu *Zgon*).

Po pogorszeniu stanu zdrowia pacjent rozpoczyna terapię III rzutu (substancja czynna treprostynil, zarówno w grupie chorych stosujących w II linii MAC+SIL jak i ILO+SIL) w stanie *WHO-FC IV*, w którym pozostaje do momentu *zgonu* (pacjent przechodzi wtedy do stanu *Zgon*).

Stan *Zgon* jest stanem pochłaniającym, tj. pacjent który umrze, pozostaje w stanie *Zgon*.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia modelu:

- Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, a zatem w modelu przyjęto, że wyniki zdrowotne dla schematów ILO+SIL oraz MAC+SIL będą sobie równe,
- Zgodnie z powyższym w modelu nie występują różnice w ryzykach wystąpienia zdarzeń klinicznych pomiędzy interwencją a komparatorem, zatem prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami są takie same dla schematów ILO+SIL oraz MAC+SIL,
- Prawdopodobieństwa przejść ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* i *Zgon* oszacowano na podstawie wyników badania SERAPHIN [24, 10],
- Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *WHO-FC IV* do stanu *Zgon* oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej Highland 2003 [12],
- Brak różnic w wynikach zdrowotnych oznacza również brak różnic w częstości występowania działań niepożądanych dla obu interwencji, dlatego w modelu pominięto możliwość wystąpienia tego typu zdarzeń oraz koszty ich leczenia (koszty nieróżniące),



- W modelu uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem w ramach programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [23], tj. koszt substancji czynnych stosowanych w programie, koszt podania leków oraz koszt diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Jedynym kosztem różnicującym jest koszt substancji czynnych stosowanych w programie lekowym w II rzucie leczenia: zgodnie z praktyką kliniczną nie występują różnice w częstości porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia rozliczany jest w ramach stałego dla programu lekowego ryczałtu, zaś zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. ██████████, konsultacje drogą korespondencji elektronicznej) w III linii leczenia pacjenci stosują treprostynil, niezależnie od wcześniejszej terapii (ILO+SIL lub MAC+SIL). Dla pozostałych kosztów, niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem w ramach programu lekowego, a zatem nieuwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano czynników, które mogłyby wskazywać, że różnicują one analizowane opcje terapeutyczne,
- Na skutek polepszenia stanu zdrowia pacjent będący w III klasie czynnościowej WHO-FC leczony terapią II rzutu może przejść do niższej klasy II lub I. Ponieważ w takim przypadku kontynuowane jest przyjmowanie skutecznej terapii, zatem zmiana ta nie będzie miała wpływu na koszty leczenia i wynik końcowy analizy minimalizacji kosztów, dlatego w modelu nie uwzględniono stanów *WHO-FC I* oraz *WHO-FC II*,
- Na skutek polepszenia stanu zdrowia pacjent będący w IV klasie czynnościowej WHO-FC leczony terapią III rzutu może przejść do niższej klasy III lub II (ewentualnie I). Ponieważ w takim przypadku kontynuowane jest przyjmowanie skutecznej terapii, zatem zmiana ta nie będzie miała wpływu na koszty leczenia i wynik końcowy analizy minimalizacji kosztów, dlatego w modelu nie uwzględniono możliwości przejścia ze stanu *WHO-FC IV* do stanu *WHO-FC III*,
- Dla analizy progowej wykonanej w celu wyznaczenia ceny zbytu netto macytentanu, przy której współczynnik koszt-użyteczność (CUR) dla schematu MAC+SIL nie jest wyższy od analogicznego współczynnika dla schematu ILO+SIL w modelu każdemu stanowi zdrowotnemu przyporządkowano użyteczności. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Zestawienie wyników kosztowych oraz wyników zdrowotnych dla technologii medycznej pozwala wyznaczyć współczynnik koszty-użyteczność (CUR, ang. *cost-utility ratio*), wyrażający koszt, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy, uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Użyteczności zaczerpnięto z badania Keogh 2007 [15], które wykorzystano do szacowania liczby lat skorygowanych o jakość także w innych analizach ekonomicznych opłacalności leczenia TNP [27, 8, 2]. Wybór użyteczności poprzedziło systematyczne wyszukiwanie publikacji zawierających informacje o jakości życia chorych z tętniczym

nadciśnieniem płucnym (patrz rozdział *Ocena jakości życia w tętniczym nadciśnieniu płucnym: wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia*).

4.2.2. Parametry modelu

4.2.2.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Dane dotyczące skuteczności leczenia z zastosowaniem schematów macytentan + sildenafil oraz iloprost + sildenafil przyjęto w oparciu o badanie włączone do analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [11]. Jedynym badaniem spełniającym kryteria włączenia do analizy głównej określone w metodologii analizy klinicznej była próba kliniczna *SERAPHIN* [24, 10]. Ponieważ nie istnieje możliwość porównania efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem technologii wnioskowanej i opcjonalnej, w związku z brakiem dowodów naukowych na występowanie różnic w wynikach zdrowotnych interwencji i komparatora, w analizie minimalizacji kosztów przyjęto, że wyniki zdrowotne dla schematów ILO+SIL oraz MAC+SIL będą sobie równe.

Publikacja uwzględniona w analizie ekonomicznej dotycząca skuteczności leczenia w stanie modelu *WHO-FC IV* została odnaleziona w trakcie wyszukiwania niesystematycznego.

4.2.2.1.1 Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* i *Zgon*

Badanie *SERAPHIN* [24] to wieloośrodkowa, podwójnie zaślepiena (typu *event-driven*), randomizowana, próba kliniczna z grupą kontrolną placebo, której celem była ocena skutków stosowania macytentanu w dawkach dziennych 3 mg i 10 mg na chorobowość i śmiertelność u pacjentów z objawowym nadciśnieniem płucnym. Jest to pierwsze tego typu badanie przeprowadzone w celu oceny odległych efektów leczenia w nadciśnieniu płucnym, gdzie mierzono rzeczywiste efekty terapii, a nie posilkowano się surogatami.

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu *SERAPHIN* [24] była ocena czasu do wystąpienia pierwszego potwierdzonego zdarzenia zachorowania (*morbidity*) lub zgonu (*mortality*) do czasu zakończenia podwójnie zaślepionej fazy badania (36 miesięcy) powiększona o dodatkowe siedem dni. W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano wyniki przedstawione dla grupy leczonej macytentanem w dawce dziennej 10 mg (zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [22] oraz Projektem Programu Lekowego [23]), ograniczone do subpopulacji pacjentów będących w III lub IV klasie czynnościowej według *WHO-FC*. Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania, 116 osób zakwalifikowanych zostało do III klasy *WHO-FC*, a 5 osób do IV klasy *WHO-FC* [10]. Oznacza to, że w analizowanej subpopulacji przeważająca większość osób (96%) należy do III klasy *WHO-FC*, co odpowiada warunkom kwalifikacji do rozpoczęcia leczenia II rzutu duoterapią macytentan + sildenafil w programie lekowym [23].

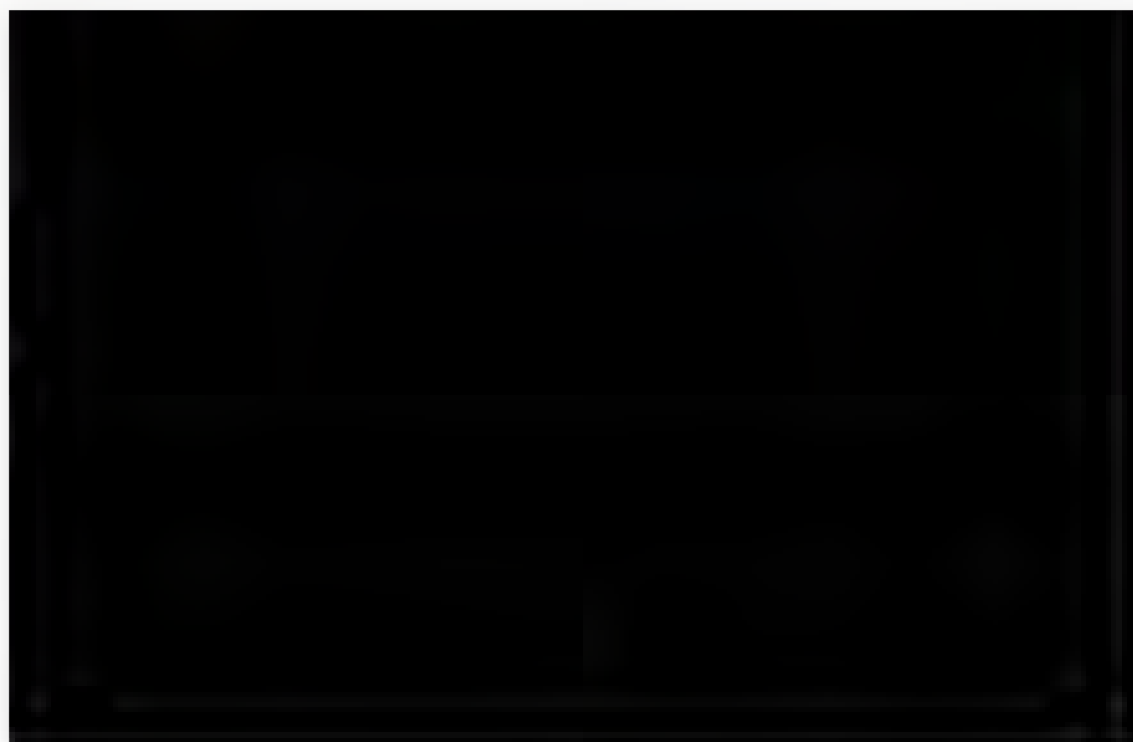
Wyniki dla wybranej subpopulacji zostały przedstawione w dokumencie *Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension* [10] w postaci krzywych Kaplana-Meiera (patrz Rysunek 2). Krzywe Kaplana-Meiera są krzywymi nieparametrycznymi,



tj. krzywe te nie są zapisywane w postaci matematycznych wzorów. Modelowanie przeprowadzone w niniejszej analizie ekonomicznej wiązało się z koniecznością modelowania przebiegu życia pacjenta poza horyzont czasowy ujęty krzywymi Kaplana-Meiera, jednak krzywe Kaplana-Meiera nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnej prognozy (poza horyzont czasowy) w oparciu o nakreślony przebieg choroby. Wiarygodną prognozę można przeprowadzić wykorzystując tzw. parametryczne krzywe przeżycia, tj. krzywe przeżycia określone odpowiednimi wzorami matematycznymi, w których prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia uzależnione jest od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia. Wykorzystując parametryczne krzywe przeżycia możliwe jest prognozowanie wystąpienia zdarzeń poza horyzontem dla którego nakreślono krzywe Kaplana-Meiera.

W związku z powyższym dla uwzględnionej w modelu krzywej przeżycia dopasowano trzy parametryczne krzywe przeżycia: krzywą eksponentialną, Weibulla oraz log-logistyczną. Dopasowanie przeprowadzono metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „Solver” (jest to narzędzie dostępne w programie *MS Excel*). Metoda regresji nieliniowej polegała na takim doborze parametrów krzywych parametrycznych, aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartościami z krzywej Kaplana-Meiera (której wartości czytano z wykresu i wykorzystano do przeprowadzenia obliczeń) i wartościami z krzywej parametrycznej była minimalna. W analizie podstawowej uwzględniono parametryczną krzywą przeżycia dla której odległość od krzywej Kaplana-Meiera była najmniejsza (tj. suma kwadratów różnic pomiędzy wartościami z krzywej Kaplana-Meiera i wartościami z krzywej parametrycznej była najmniejsza). Dodatkowo oceniono wizualnie stopień dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera.

Rysunek 2.



Poniżej przedstawiono ogólne wzory matematyczne krzywych przeżycia rozpatrywanych w analizie.

Klasyczna funkcja przeżycia Weibulla (z czasem t [miesiące], parametrem skali λ , parametrem kształtu p) posiada następujący wzór matematyczny:

$$S(t) = \exp(-\lambda t^p)$$

Na podstawie powyższego wzoru prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia pomiędzy czasem „ $t-1$ ” a czasem „ t ” (czyli np. pomiędzy miesiącem 1 a 2) oblicza się ze wzoru:

$$tp(t) = 1 - \exp(\lambda[(t-1)^p - t^p])$$

Aby uzyskać prawdopodobieństwo dla okresu 3 miesiące należy parametr t przemnożyć przez wartość 3.

Gdy parametr kształtu p równy jest 1, krzywa Weibulla jest nazywana krzywą eksponentialną:

$$S(t) = \exp(-\lambda t)$$

Funkcja przeżycia log-logistyczna (z czasem t [dni], parametrem skali λ , parametrem kształtu p) posiada następujący wzór matematyczny:

$$S(t) = \frac{1}{1 + \lambda(t^p)}$$

Dla krzywej log-logistycznej prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia pomiędzy czasem „ $t-1$ ” a czasem „ t ” (czyli np. pomiędzy miesiącem 1 a 2) oblicza się ze wzoru:

$$tp(t) = 1 - \frac{1 + \lambda((t-1)^p)}{1 + \lambda(t^p)}$$

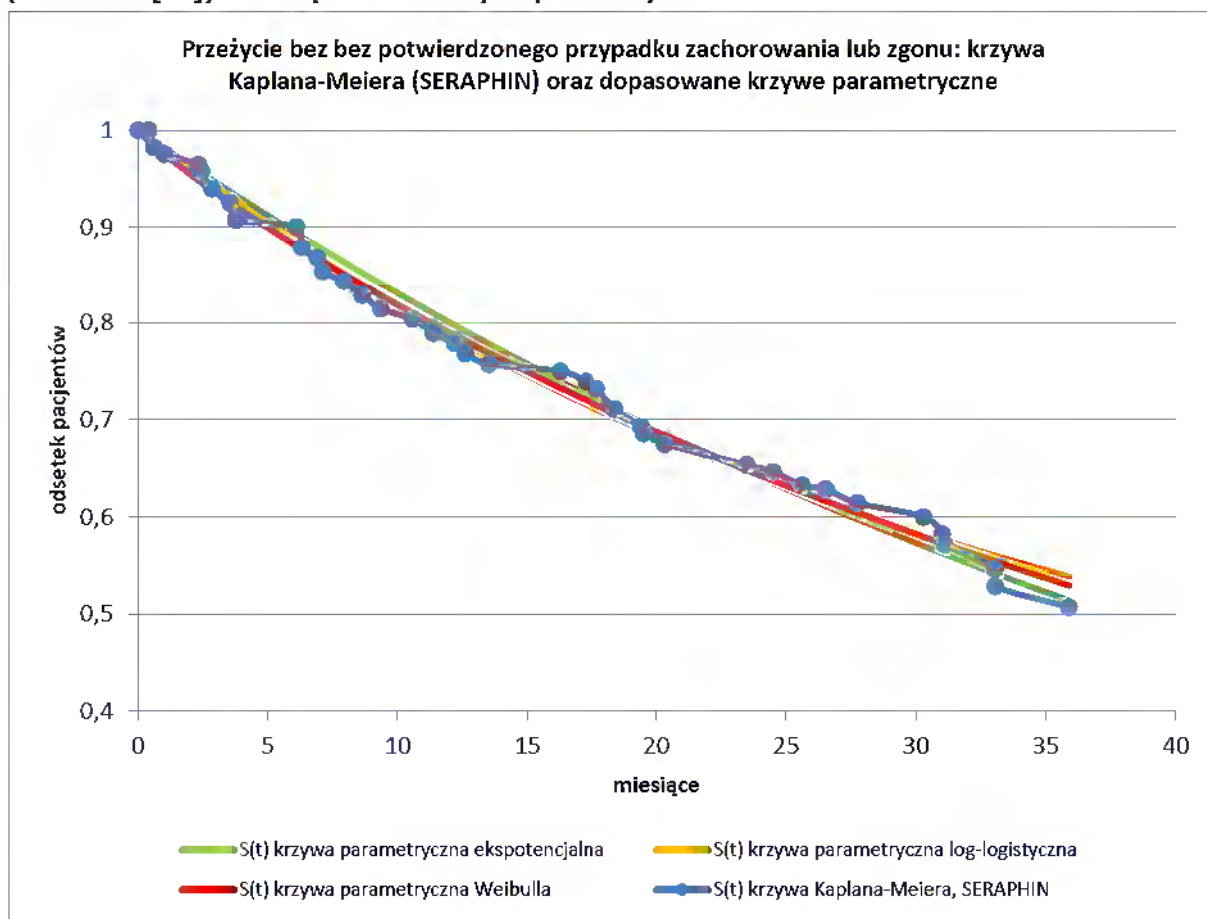
Aby uzyskać prawdopodobieństwo dla okresu 3 miesiące należy parametr t przemnożyć przez wartość 3.

W oparciu o krzywą Kaplana-Meiera z badania SERAPHIN [10] prezentującą czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu przeprowadzono regresję liniową. Szczegóły obliczeń, można odnaleźć w załączonym do analizy skoroszycie kalkulacyjnym programu *MS Excel 2007*. Wyniki zostały zaprezentowane w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 2
Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia do pierwszego potwierdzonego przypadku zachorowania lub zgonu

Parametry	Parametryczna krzywa przeżycia		
	ekspotencjalna	Weibulla	log-logistyczna
Parametr λ	████████	████████	████████
Parametr p	█	████████	████████
Suma kwadratów różnic	0,00880	0,00533	0,00633
Krzywa najlepiej dopasowane do krzywej Kaplana- Meiera	NIE	TAK	NIE

Rysunek 3.
Przeżycie bez potwierdzonego przypadku zachorowania lub zgonu: krzywa Kaplana-Meiera (SERAPHIN [10]) oraz dopasowane krzywe parametryczne



Najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana- Meiera parametryczna krzywa przeżycia Weibulla została wykorzystana do modelowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu początkowego *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* oraz *Zgon* (obejmując przypadki zarówno pogorszenia choroby, określone jako *morbidity*, jak i zgony pacjentów – *mortality*). W celu oszacowania rozłącznych prawdopodobieństw przejść *WHO-FC III -> WHO-FC IV* oraz *WHO-FC III -> Zgon* wykorzystano raportowane w badaniu SERAPHIN [10] informacje o komponentach zachorowalności i śmiertel-

ności wchodzących w skład pierwszorzędowego punktu końcowego *time to first morbidity-or-mortality event*. Dane źródłowe zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 3
Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego z badania SERAPHIN [10]

Potwierdzone przypadki zachorowania (<i>morbidity</i>) lub zgonu (<i>mortality</i>)	Liczba pacjentów
Zgon	16
Pogorszenie tętniczego nadciśnienia płucnego*	59
Rozpoczęcie terapii prostanoidami	1
Transplantacja płuc	0
Razem	76

* zdefiniowane jako przejście do wyższej klasy czynnościowej lub pojawienie się lub nasilenie objawów prawokomorowej niewydolności serca, z brakiem odpowiedzi na zoptymalizowaną terapię doustnymi lekami moczopędnymi [10]

Przyjęto, że zdarzenia raportowane jako pogorszenie tętniczego nadciśnienia płucnego oraz rozpoczęcie terapii prostanoidami odpowiadają przejściu ze stanu *WHO-FC III* do stanu *WHO-FC IV*, zaś zdarzenie zgon – przejściu ze stanu *WHO-FC III* do stanu *Zgon*. W związku z powyższym w modelu założono, iż 78,9% (60/76) ryzyka przejścia ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* oraz *Zgon* przypada na przejście do stanu *WHO-FC IV*, a pozostałe 21,1% (16/76) na przejście do stanu *Zgon*. Dlatego w modelu prawdopodobieństwa opuszczenia stanu *WHO-FC III* zostały skorygowane o odpowiednie przedstawione tutaj procentowe wartości:

$$P_{(WHO-FC III \rightarrow WHO-FC IV)} = P_{(WHO-FC III \rightarrow [WHO-FC IV \text{ oraz } Zgon])} * 78,9\%$$

$$P_{(WHO-FC III \rightarrow Zgon)} = P_{(WHO-FC III \rightarrow [WHO-FC IV \text{ oraz } Zgon])} * 21,1\%$$

Ponieważ zdarzenia pogorszenie tętniczego nadciśnienia płucnego lub rozpoczęcie terapii prostanoidami oraz zgon są rozłączne (suma ich prawdopodobieństw daje 1) przeprowadzona adjuścacja jest możliwa. Ograniczeniem takiego podejścia jest przyjęcie założenia, że stosunek 78,9%/21,1% jest stały, niezależnie od czasu (wartości zaczerpnięte z badania SERAPHIN [10] raportowano dla całego, 36 miesięcznego okresu obserwacji, podczas gdy, na przykład, w pierwszych 6 miesiącach stosunek wystąpienia zdarzeń typu *morbidity* i *mortality* mógł przyjąć odmienną wartość).

4.2.2.1.2 Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *WHO-FC IV* do stanu *Zgon*

Na podstawie wyników badania SERAPHIN [24] nie było możliwe oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu *IV WHO-FC* do stanu *Zgon*. Zidentyfikowano cztery analizy ekonomiczne badające opłacalność leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, w których występowało ryzyko zgonu w stanie *IV WHO-FC*: Highland 2003 [12], Garin 2009 [8], Chen 2009 [2] oraz Roman 2012 [27]. W celu zgodności wyników modelu z danymi empirycznymi z rejestrów TNP zdecydowano się na przyjęcie największej wartości prawdopodobieństwa zgonu dla grupy leczonej

treprostynilem (substancja ta jest stosowana przez pacjentów w modelu). Szukaną wartość zaczerpnięto z publikacji Highland 2003 [12] (0,11/cykl; w analizach Roman 2012 [27] i Garin 2009 [8] było to odpowiednio 0,017/cykl oraz 0,07/cykl, natomiast w analizie Chen 2009 [2] przedstawiono wartości dla grupy leczonej epoprostenolem).

Tabela 4
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *WHO-FC IV* do stanu *Zgon* (Highland 2003 [12])

Parametr analizy	Prawdopodobieństwo / cykl
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu <i>WHO-FC IV</i> do stanu <i>Zgon</i>	0,11

4.2.2.2. Analiza kosztów

W modelu uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem w ramach programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [23], tj. koszt substancji czynnych stosowanych w programie, koszt podania leków oraz koszt diagnostyki i monitorowania leczenia.

Jedynym kosztem różnicującym jest koszt substancji czynnych stosowanych w programie lekowym w II rzucie leczenia: zgodnie z praktyką kliniczną nie występują różnice w częstości porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leków, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia różnicowany jest w ramach stałego dla programu lekowego ryczałtu, zaś zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. ██████████, konsultacje drogą korespondencji elektronicznej) w III linii leczenia pacjenci stosują treprostynil, niezależnie od wcześniejszej terapii (ILO+SIL lub MAC+SIL). Dla pozostałych kosztów, niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem w ramach programu lekowego, a zatem nieuwzględnionych w analizie nie zidentyfikowano czynników, które mogłyby wskazywać, że różnicują one analizowane opcje terapeutyczne.

4.2.2.2.1 Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Opsumit® w ramach programu lekowego

Obecnie produkt leczniczy Opsumit® nie jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [21]. Cenę zbytu netto (tj. cenę *ex-factory*) preparatu określono korzystając z informacji dostarczonej przez Wnioskodawcę.

Tabela 5.
Cena zbytu produktu leczniczego Opsumit® (macytentan)

Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena zbytu netto [PLN]
Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (blister)	7640111931133	████████

W poniższej tabeli przedstawiono koszt preparatu Opsumit® w przypadku uzyskania refundacji w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [23]. Obliczenia przeprowadzono przyjmując aktualnie obowiązujące wartości podatku VAT (stawka 8%) [20] oraz urzędowej marży hurtowej leków (5% urzędowej ceny zbytu) [29].

Tabela 6.
Kalkulacja ceny produktu leczniczego Opsumit® w programie lekowym

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Opsumit, tabl. powł., 10 mg × 30 tabl.	████████	████████	████████	████████	bezpłatne	0,00

Z uwagi na fakt, iż preparat Opsumit® będzie finansowany w ramach programu lekowego założono, że limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie (zostanie utworzona nowa grupa limitowa dla macytentanu), a produkt będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie.

Zgodnie z Projektem Programu Lekowego [23] oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego Opsumit® [22], macytentan podawany jest w dawce 10 mg raz na dobę. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztu stosowania produktu Opsumit® przypadającego na 1 cykl modelu, tj. 3 miesiące.

Tabela 7.
Kalkulacja kosztu terapii produktem leczniczym Opsumit®

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Koszt NFZ za opakowanie w programie lekowym [PLN]	Koszt NFZ za 1 mg [PLN]	Dawka dzienna [mg]	Koszt/cykl (3 miesiące) [PLN]
Opsumit, tabl. powł., 10 mg x 30 tabl.	████████	████	█	████████

Średnia trzymiesięczna kwota refundacji macytentanu wynosi ██████████. Świadczeniobiorca nie partycypuje w koszcie terapii.

4.2.2.2 Instrument dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Opsumit®

Podmiot odpowiedzialny proponuje instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*). ██████████

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

██████████
 ██████████

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

██████████
 ██████████
 ██████████

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztu stosowania produktu Opsumit® przypadającego na 1 cykl modelu, tj. 3 miesiące, z uwzględnieniem RSS.

Średnia trzymiesięczna kwota refundacji macytentanu przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted]. Świadczeniobiorca nie partycypuje w koszcie terapii.

4.2.2.2.3 Koszty iloprostu, sildenafilu oraz treprostynilu

Pozostałymi substancjami czynnymi uwzględnionymi w analizie są:

- Iloprost – stosowany w duoterapii z sildenafilem w II rzucie leczenia TNP (jako jeden ze składników komparatora),
- Sildenafil – stosowany w duoterapiach z macytentanem oraz z iloprostem w II rzucie leczenia TNP (jako jeden z elementów zarówno interwencji jak i komparatora),
- Treprostynil – stosowany w monoterapii w III rzucie leczenia TNP (po niepowodzeniu leczenia schematami MAC+SIL oraz ILO+SIL).

Wszystkie wyżej wymienione substancje są obecnie refundowane w Polsce w leczeniu TNP, w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [21]. Ceny iloprostu, sildenafilu oraz treprostynilu zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [21].

Tabela 10.
Zestawienie preparatów zawierających substancje czynne stosowane w programie lekowym i występujących w analizie

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa-brutto [PLN]
Iloprost	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp. a 1 ml	5909990609079	1063.0, Iloprost	1 807,13	1 897,49
Sildenafil	Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 tabl.	5909990423040	1076.0, Sildenafilum	2 030,40	2 131,92
Treprostynil	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990046805	1083.0, Treprostynilum	12 690,00	13 324,5
Treprostynil	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990046850	1083.0, Treprostynilum	31 725,00	33 311,25
Treprostynil	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990046867	1083.0, Treprostynilum	63 450,00	66 622,5

Z uwagi na fakt, iż wszystkie substancje są finansowane w ramach programu lekowego ich limit refundacji jest równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku, a produkty lecznicze wymienione w tabelach są wydawane pacjentowi bezpłatnie.

Tabela 11.
Kalkulacja kosztów preparatów zawierających substancje czynne stosowane w programie lekowym i występujących w analizie

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ/ 1 mg [PLN]
Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	1 897,49	1 897,49	bezpłatne	0	6 324,97
Revatio, tabl. powł., 20 mg	2 131,92	2 131,92	bezpłatne	0	1,18
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	13 324,5	13 324,5	bezpłatne	0	666,23
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	33 311,25	33 311,25	bezpłatne	0	666,23
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	66 622,5	66 622,5	bezpłatne	0	666,23

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie iloprostu, sildenafilu oraz treprostynilu w programie *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [21, 23].

Tabela 12
Dawkowanie iloprostu, sildenafilu oraz treprostynilu w programie lekowym [21, 23]

Substancja czynna	Dawkowanie
Iloprost w skojarzeniu z sildenafilem	2,5 µg lub 5,0 µg na 1 inhalację (rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 µg w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 µg; w przypadku złej tolerancji dawki 5 µg, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 µg) Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8.
Sildenafil w skojarzeniu z macytentanem	20 mg 3 razy dziennie
Sildenafil w skojarzeniu z iloprostem	
Treprostynil	Lek podaje się w sposób określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dawkowanie leku dostosowane jest do masy ciała – dawka początkowa wynosi 1.25 ng/kg/min. Następnie dawka jest zwiększana w zależności od tolerancji leczenia i efektu klinicznego. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/min.

W analizie założono, że w trakcie 1 inhalacji iloprostem zużyta zostaje 1 ampulka preparatu Ventavis (zawierająca 10 µg iloprostu). Oznacza to, iż niezależnie od wielkości przyjmowanej dawki (2,5 µg lub 5,0 µg na 1 inhalację) zużycie iloprostu wynosi 10 µg podczas 1 inhalacji.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. ██████████) w analizie przyjęto średnią liczbę inhalacji iloprostem wynoszącą 7,5 na dobę (prawie wszyscy pacjenci stosujący iloprost w kombinacji z sildenafilem otrzymują maksymalną liczbę inhalacji określoną w programie lekowym – 8 na dobę [21]). W modelu, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w których przyjęto średnią liczbę inhalacji iloprostem na dobę równą 6, 6,5, 7 oraz 8. W zapisach programu lekowego dla duoterapii ILO+SIL nie określono minimalnej liczby podań iloprostu, dlatego w mode-

lu przyjęto liczbę 6, zgodnie ze schematem dawkowania dla iloprostu stosowanego w monoterapii [21].

Zgodnie z Projektem Programu Lekowego [23] w analizie przyjęto, że dawkowanie sildenafilu w wysokości 20 mg 3 razy dziennie odnosi się zarówno do duoterapii MAC+SIL jak i ILO+SIL, dlatego koszt stosowania sildenafilu jest kosztem nie wpływającym na główny wynik analizy minimalizacji kosztów.

Na podstawie zapisów w programie lekowym [21], a także Charakterystyki produktu leczniczego [25] nie można określić wysokości średniej dziennej dawki treprostynilu. Dawkę dzienną tej substancji w analizie (2,24 mg) przyjęto korzystając z opublikowanej analizy minimalizacji kosztów Einarson 2005 [4]. Należy podkreślić, że koszt stosowania treprostynilu jest kosztem o charakterze nieróżniącym, to znaczy nie wpływa on na główny wynik analizy minimalizacji kosztów.

W tabeli poniżej zaprezentowano kalkulację kosztu stosowania iloprostu, sildenafilu oraz treprostynilu przypadającego na 1 cykl modelu, tj. 3 miesiące.

Tabela 13.
Kalkulacja kosztu terapii iloprostem, sildenafilem oraz treprostynilem

Substancja czynna	Koszt NFZ za 1 mg [PLN]	Dawka dzienna [mg]	Koszt/cykl (3 miesiące) [PLN]
iloprost	6 324,97	0,075*	43 286,49
sildenafil	1,18	60,00	6 484,59
treprostynil	666,23	2,24**	136 176,39

* przy założeniu 7,5 inhalacji iloprostem na dobę (w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano alternatywne liczby inhalacji na dobę: 6, 6,5, 7 oraz 8),

** przyjęto na podstawie publikacji Einarson 2005 [4].

4.2.2.2.4 Koszty podania leków w ramach programu lekowego

Zgodnie z praktyką kliniczną w programie lekowym TNP (opinia eksperta medycznego prof. ██████████) w analizie przyjęto, że pacjent stosuje leki w warunkach domowych. Raz na miesiąc (lub w przypadku stabilnych pacjentów raz na półtora miesiąca) następuje wydanie leków, które zostaje rozliczone w ramach procedury „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Sytuacja ta dotyczy wszystkich substancji uwzględnionych w bieżącej analizie (brak różnic w kosztach podania pomiędzy poszczególnymi interwencjami). Poniższa tabela przedstawia koszty jednostkowe świadczenia w ramach którego następuje podanie substancji czynnych stosowanych w programie lekowym.

Tabela 14.
Koszty jednostkowe świadczenia w ramach którego następuje podanie substancji czynnych w programie lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [PLN/pkt]	Koszt jednostkowy [PLN]
-----------------	-------------------	------------------------	---------------------------------------	-------------------------

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [PLN/pkt]	Koszt jednostkowy [PLN]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu [31]	2	52,00 [14]	104,00

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni terapiami MAC+SIL, ILO+SIL oraz treprostynilem otrzymują leki w ramach porady ambulatoryjnej, która ma miejsce raz w miesiącu (koszt przypadający na jeden cykl modelu wynosi zatem 312,00 PLN).

4.2.2.2.5 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z obowiązującymi zapisami, jak i projektem zmian w programie lekowym *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [21, 23] badania diagnostyczne obejmują:

- Badania nieinwazyjne (ocena klasy czynnościowej według NYHA, test 6-minutowego marszu, oznaczenie NT-pro-BNP oraz badanie echokardiograficzne),
- Badania inwazyjne (aktualne badanie hemodynamiczne: cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej, testy wazodylatacyjne).

Na monitorowanie leczenia w ramach programu składają się badania nieinwazyjne (takie same jak wymienione dla diagnostyki w programie), wykonywane co 3 do 6 miesięcy lub w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego oraz badania inwazyjne (cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej) wykonywane co 12 -24 miesiące, w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, przed włączeniem terapii II rzutu oraz jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia [21, 23].

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych (w tym wykonywanych w ramach monitorowania terapii) realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem określonym dla każdego programu w katalogu ryczałtów [33]. Świadczenie to może być wykazywane w całości nie częściej niż raz w trakcie trwania okresu rozliczeniowego, w trakcie leczenia świadczeniobiorcy w ramach programu lub rozliczane w częściach wykonanych do wysokości nie większej niż wysokość kwoty określonej w katalogu ryczałtów [33].

Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczenia, w ramach którego aktualnie finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)*.

Tabela 15
Diagnostyka w programie lekowym tętniczego nadciśnienia płucnego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Uwagi
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli (5.08.08.0000038)	108 [32]	52,00 [14]	5 616,00	Rozliczane proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do ilości miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

W analizie przyjęto, że koszty diagnostyki w programie leczenia nadciśnienia płucnego rozliczane są raz na 1 cykl modelu (3 miesiące) niezależnie od stosowanej terapii (MAC+SIL, ILO+SIL oraz treprostynil), a zatem koszt przypadający na cykl modelu wynosi 1 404,00 PLN.

4.3. Zestawienie parametrów modelu

W tabelach poniżej przedstawiono parametry występujące w modelu. W przypadku testowania alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości podano uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności.

Tabela 16.
Zestawienie parametrów modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
Koszt macytentanu (produktu leczniczego Opsumit®)	[REDACTED]	Nie modyfikowano	Ceny w substancji dostępnych w programie lekowym ustalone są urzędowo (w związku z czym nie istnieje zakres zmienności). Po wprowadzeniu refundacji macytentanu cena produktu leczniczego Opsumit® zostanie opublikowana w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Koszt macytentanu (produktu leczniczego Opsumit®) z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka	[REDACTED]	Nie modyfikowano	Instrument podziału ryzyka ustalony jest urzędowo (w związku z czym nie istnieje zakres zmienności) na podstawie propozycji podmiotu odpowiedzialnego za produkt leczniczy Opsumit®.
Koszt iloprostu	43 286,49 PLN / cykl	34 629,19 PLN / cykl 37 514,96 PLN / cykl 40 400,72 PLN / cykl 46 172,26 PLN / cykl	Wysokość kosztu zależna od przyjętej liczby inhalacji iloprostem na dzień: patrz wiersz poniżej.
Liczba inhalacji iloprostem / dzień	7,5	6 6,5 7 8	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. [REDACTED]) w analizie podstawowej przyjęto średnią liczbę inhalacji iloprostem wynoszącą 7,5 na dobę. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w których przyjęto średnią liczbę inhalacji iloprostem na dobę równą 6, 6,5, 7 oraz 8 (maksymalna liczba inhalacji na dobę określona w programie lekowym to 8 [21]). w zapisach programu lekowego dla duoterapii ILO+SIL nie określono minimalnej liczby podań iloprostu, dlatego w modelu przyjęto liczbę 6, zgodnie ze schematem dawkowania dla iloprostu stosowanego w monoterapii [21]).
Koszt sildenafilu	6 484,59 PLN / cykl	Nie modyfikowano	Koszt nieróżniący.
Koszt treprostynilu	136 176,39 PLN / cykl	Nie modyfikowano	Koszt nieróżniący.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
Koszt podania leków	312,00 PLN / cykl	Nie modyfikowano	Koszt nieróżniący.
Koszt diagnostyki w programie lekowym	1 404,00 PLN / cykl	Nie modyfikowano	Koszt nieróżniący.
Stopa dyskontowa dla kosztów	5%	0%	Zgodnie z Wytycznymi AOTM [1].
Horyzont czasowy analizy	Dożywni (20 lat)	3 lata 10 lat	Dożywni horyzont czasowy analizy pozwala na oszacowanie kosztów w czasie obejmującym całość życia pacjentów. Dodatkowo w analizie wrażliwości badano horyzont zgodny z horyzontem badania klinicznego SERAPHIN [24], a także dla okresu 10 lat.
Przeżycie bez potwierdzonego zdarzenia zachorowania (pogorszenie TNP lub rozpoczęcie terapii prostanoidami) lub zgonu	krzywa Weibulla	krzywa wykładnicza, krzywa log-logistyczna	W analizie podstawowej przyjęto krzywą parametryczną, najlepiej dopasowaną do krzywej Kaplana-Meiera z badania klinicznego SERAPHIN [10] W analizie wrażliwości uwzględniono pozostałe krzywe parametryczne dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera (zobacz rozdział 4.2.2.1.1).
Śladniki chorobowości i śmiertelności dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu SERAPHIN [10] (przeżycie bez potwierdzonego zdarzenia zachorowania lub zgonu)	Chorobowość 78,9% Śmiertelność 21,1%	Nie modyfikowano	Brak wystarczających danych w publikacjach opisujących wyniki badania SERAPHIN [24, 10] Parametr nie mający wpływu na końcowy wynik analizy minimalizacji kosztów tj. różnicę kosztów interwencji vs komparator.
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu IV WHO-FC do stanu Zgon	0,11/cykl	Nie modyfikowano	Parametr nie mający wpływu na końcowy wynik analizy minimalizacji kosztów tj. różnicę kosztów interwencji vs komparator.
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	3,5%	0% w analizie CMA. 0% oraz 5% dla analizy progowej wykonanej w celu wyznaczenia ceny zbytu netto macytentanu, przy której współczynnik koszt-żyteczność (CUR) dla schematu MAC+SIL nie jest wyższy od analogicznego współczynnika dla schematu ILO+SIL	W analizie minimalizacji kosztów rozpatrywano wariant w którym stopa dyskontowa dla kosztów przyjmie wartość 0% Zgodnie z Wytycznymi AOTM [1], w takim przypadku należy założyć również brak dyskontowania efektów zdrowotnych. Dla analizy progowej wykonanej w celu wyznaczenia ceny zbytu netto macytentanu, przy której współczynnik CUR dla schematu MAC+SIL nie jest wyższy od CUR dla schematu ILO+SIL przyjęto alternatywne wartości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych zgodnie z Wytycznymi AOTM [1].

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności przyjętego w analizie wrażliwości
Użyteczność w stanie III WHO-FC	0,60	Nie modyfikowano	Użyteczności wprowadzono w celu przeprowadzenia analizy progowej dla wyznaczenia ceny zbytu netto macytentanu, przy której współczynnik CUR dla schematu MAC+SIL nie jest wyższy od CUR dla schematu ILO+SIL.
Użyteczność w stanie IV WHO-FC	0,52	Nie modyfikowano	

Dodatkowo przeprowadzono dwukierunkową analizę wrażliwości, w ramach której rozpatrywano wpływ jednoczesnej zmiany dwóch parametrów modelu na wyniki analizy:

- Liczba inhalacji iloprostem / dzień: 6 + krzywa przeżycia bez potwierdzonego zdarzenia zachorowania lub zgonu wykiadnicza,
- Liczba inhalacji iloprostem / dzień: 8 + krzywa przeżycia bez potwierdzonego zdarzenia zachorowania lub zgonu log-iogistyczna.

4.4. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [28] metodyka przeprowadzenia analizy progowej uzależniona jest od:

1. dostępności randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję oraz technologię opcjonalną (§5 ust. 2 pkt 4., §5 ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych);
2. różnicy w wynikach zdrowotnych (§5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych).

W poniższej tabeli przedstawiono metodykę przeprowadzenia analizy progowej wraz z uzasadnieniem przyjętej metody obliczeniowej.

Tabela 17.
Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej

Technika analityczna	Wynik analizy progowej	Zapis w Rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych
Analiza minimalizacji kosztów	Cena zbytu netto produktu leczniczego Opsumit® stosowanego w ramach programu lekowego dla której koszt stosowania duoterapii macytentan + sildenafil jest równy kosztowi stosowania duoterapii iloprost + sildenafil. Koszty oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym.	§5 ust. 4
	Cena zbytu netto produktu leczniczego Opsumit® stosowanego w ramach programu lekowego, dla której iloraz kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania duoterapii macytentan + sildenafil nie jest wyższy od ilorazu kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania duoterapii iloprost + sildenafil. Koszty oraz wyniki zdrowotne (wyrażone liczbą lat życia skorygowanych o jakość) oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym.	§5 ust. 6

4.5. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych, bez podania końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Wyniki zostały przedstawione dla dożywotniego horyzontu czasowego, przy uwzględnieniu rocznych stóp dyskontowych 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wartości, w przeliczeniu na pacjenta w horyzoncie dożywotnim, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu analizy minimalizacji kosztów.

Opis poszczególnych elementów kosztów przedstawiono w rozdziale 4.2.2.2, a efektów zdrowotnych w rozdziale 4.2.2.1.

W tabeli poniżej zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz koszty interwencji rozpatrywanych w analizie: duoterapii z udziałem macytentanu i sildenafilu oraz duoterapii z udziałem iloprostu i sildenafilu w rozważanej populacji dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Tabela 18
Zestawienie kosztów i konsekwencji: MAC+SIL vs ILO+SIL

Konsekwencje zdrowotne / koszty	MAC+SIL	ILO+SIL
Efekty zdrowotne		
Zyskane lata życia (LYG)	■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	■	■
Koszty [PLN]		
Koszt macytentanu bez uwzględnienia RSS	■	0,00
Koszt macytentanu z uwzględnieniem RSS	■	0,00
Koszt iloprostu	0,00	508 729,88
Koszt sildenafilu	76 210,95	76 210,95
Koszt podania leku i diagnostyki w programie lekowym III FC WHO	20 167,50	20 167,50
Koszt treprostynilu	443 735,93	443 735,93
Koszt podania leku i diagnostyki w programie lekowym IV FC WHO	5 591,65	5 591,65
Łączne koszty bez uwzględnienia RSS	■	1 054 435,92
Łączne koszty z uwzględnieniem RSS	■	1 054 435,92

Największy udział w całkowitych wydatkach w przypadku terapii TNP w programie lekowym z udziałem macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem mają koszty ■

oraz koszty ■

[REDAKTOWANE] Dla ścieżki terapeutycznej z wykorzystaniem leczenia skojarzonego iloprost + sildenafil największy udział mają koszty [REDAKTOWANE]

Na wykresie poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów w całkowitym koszcie analizowanych interwencji.



4.6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

4.6.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów. Różnice kosztów obliczono porównując skalkulowane koszty całkowite dla przyjętego horyzontu czasowego (dożywotni) na ramieniu modelu, w których stosowano terapię skojarzoną MAC+SIL z ramieniem modelu, w którym stosowano terapię skojarzoną ILO+SIL. W tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku.

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

W ramach prac nad analizą nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, które w sposób istotny mogłyby wpłynąć na wartość różnicy kosztów MAC+SIL vs ILO+SIL. Zgodnie

z powyższym analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

4.6.1.1. Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów leczenia terapią skojarzoną MAC+SIL w porównaniu z leczeniem terapią skojarzoną ILO+SIL, w populacji dorosłych pacjentów z TNP, w wariancie bez RSS, w dożywotnim horyzoncie czasowym, przedstawione zostały poniżej.

Tabela 19
Wyniki analizy minimalizacji kosztów: MAC+SIL vs ILO+SIL (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	MAC+SIL	ILO+SIL
Koszt macytentanu [PLN]	██████████	0,00
Koszt całkowity [PLN]	██████████	1 054 435,92
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	
Cena zbytu netto preparatu Opsumit® dla której różnica kosztów MAC+SIL vs ILO+SIL jest równa 0 PLN	██████████	
Cena zbytu netto preparatu Opsumit® dla której CUR MAC+SIL nie jest wyższy od CUR ILO+SIL	██████████	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem duoterapii macytentan + sildenafil jest strategią tańszą niż analogiczne leczenie z udziałem duoterapii iloprost + sildenafil: różnica kosztów wynosi ██████████.

4.6.1.2. Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów leczenia terapią skojarzoną MAC+SIL w porównaniu z leczeniem terapią skojarzoną ILO+SIL, w populacji dorosłych pacjentów z TNP, w wariancie z RSS, w dożywotnim horyzoncie czasowym, przedstawione zostały poniżej.

Tabela 20
Wyniki analizy minimalizacji kosztów: MAC+SIL vs ILO+SIL (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	MAC+SIL	ILO+SIL
Koszt macytentanu [PLN]	██████████	0,00
Koszt całkowity [PLN]	██████████	1 054 435,92
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	
Cena zbytu netto preparatu Opsumit® dla której różnica kosztów MAC+SIL vs ILO+SIL jest równa 0 PLN	██████████	
Cena zbytu netto preparatu Opsumit® dla której CUR MAC+SIL nie jest wyższy od CUR ILO+SIL	██████████	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem duoterapii macytentan + sildenafil jest strategią tańszą niż analogiczne leczenie z udziałem duoterapii iloprost + sildenafil: różnica kosztów wynosi [REDACTED].

4.6.2. Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania macytentan + sildenafil vs iloprost + sildenafil bez uwzględnienia RSS zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21
Wyniki analizy wrażliwości: MAC+SIL vs ILO+SIL (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Koszt macyntentanu [PLN]	Koszt MAC+SIL [PLN]	Koszt ILO+SIL [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Cena zbytu netto produktu Opsumit® dla której różnica kosztów = 0	Różnica kosztów: zmiana procentowa w stosunku do analizy podstawowej
Analiza podstawowa	█	█	1 054 435,92	█	█	█
6 podań iloprostu / dzień	█	█	952 689,95	█	█	█
6,5 podań iloprostu / dzień	█	█	986 605,27	█	█	█
7 podań iloprostu / dzień	█	█	1 020 520,60	█	█	█
8 podań iloprostu / dzień	█	█	1 088 351,25	█	█	█
Krzywa przeżycia wykładnicza	█	█	1 042 259,15	█	█	█
Krzywa przeżycia log-logistyczna	█	█	1 077 374,00	█	█	█
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	█	█	615 024,62	█	█	█
Horyzont czasowy analizy: 10 lat	█	█	1 007 521,82	█	█	█
6 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia wykładnicza	█	█	945 168,73	█	█	█
8 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia log-logistyczna	█	█	1 114 575,55	█	█	█
Stopy dyskontowe: 0% koszty; 0% efekty zdrowotne	█	█	1 977 343,16	█	█	█

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (leczenie w ramach programu lekowego z udziałem duoterapii macyntentan + sildenafil) jest strategią tańszą niż analogiczne leczenie z udziałem duoterapii iloprost + sildenafil) pozostaje bez zmian dla większości testowanych wariantów.

Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem -- analiza ekonomiczna



Instytut
Arcana

Jedynie przyjęcie, że pacjenci z TNP otrzymują w II linii leczenia średnio 6 lub 6,5 inhałcji iloprostu dziennie powoduje, iż terapia MAC+SIL staje się strategią droższą od leczenia z udziałem kombinacji ILO+SIL.

Ponizej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.



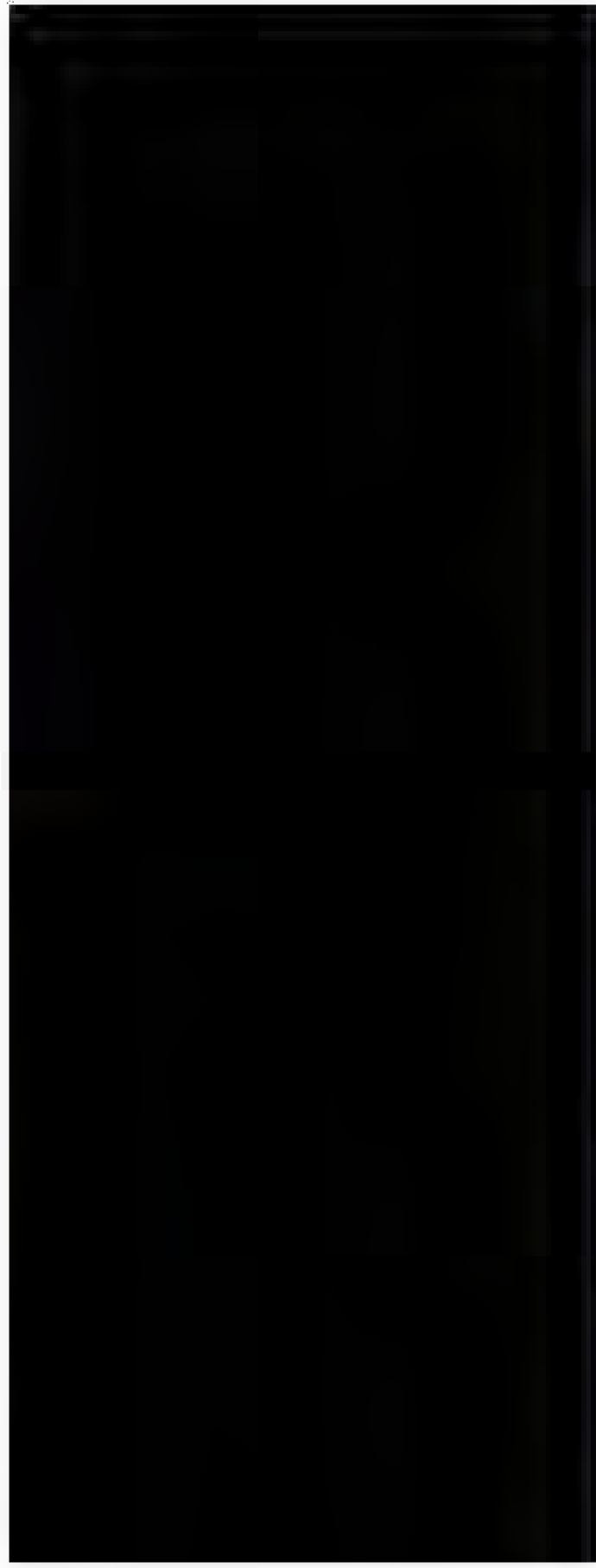
Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania macyntanu + sildenafili vs iloprost + sildenafili z uwzględnieniem RSS zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22
Wyniki analizy wrażliwości: MAC+SIL vs ILO+SIL (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Koszt macyntanu [PLN]	Koszt MAC+SIL [PLN]	Koszt ILO+SIL [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Cena zbytu netto produktu Opsumit® dla której różnica kosztów = 0	Różnica kosztów: zmiana procentowa w stosunku do analizy podstawowej
Analiza podstawowa	█	█	1 054 435,92	█	█	█
6 podań iloprostu / dzień	█	█	952 689,95	█	█	█
6,5 podań iloprostu / dzień	█	█	986 605,27	█	█	█
7 podań iloprostu / dzień	█	█	1 020 520,60	█	█	█
8 podań iloprostu / dzień	█	█	1 088 351,25	█	█	█
Krzywa przeżycia: wykładnicza	█	█	1 042 259,15	█	█	█
Krzywa przeżycia: log-logistyczna	█	█	1 077 374,00	█	█	█
Horyzont czasowy: analizy: 3 lata	█	█	615 024,62	█	█	█
Horyzont czasowy: analizy: 10 lat	█	█	1 007 521,82	█	█	█
6 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia: wykładnicza	█	█	945 168,73	█	█	█
8 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia: log-logistyczna	█	█	1 114 575,55	█	█	█
Stopy dyskontowe: 0% koszty; 0% efekty zdrowotne.	█	█	1 977 343,16	█	█	█

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (leczenie w ramach programu lekowego z udziałem duoterapii macytentan + sildenafil) jest strategią tańszą niż analogiczne leczenie z udziałem duoterapii iloprost + sildenafil) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.



Wyniki analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto preparatu Opsumit® przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii MAC+SIL nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii ILO+SIL, dla scenariuszy rozpatrywanych w analizie wrażliwości bez uwzględnienia RSS zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 23
Wyniki analizy progowej: CUR_{MAC+SIL} ≤ CUR_{ILO+SIL} (bez uwzględnienia RSS)

Parametr	Koszt MAC+SIL [PLN]	Koszt ILO+SIL [PLN]	Efekt zdrowotny (interwencja = komparator) [QALY]	Współczynnik koszt/efekt (CUR) MAC+SIL	Współczynnik koszt/efekt (CUR) ILO+SIL	Cena zbytu netto produktu Opsumit® dla której CUR _{MAC+SIL} ≤ CUR _{ILO+SIL}
Analiza podstawowa	█	1 054 435,92	█	█	419 676,32	█
6 podań iloprostu / dzień	█	952 689,95	█	█	379 180,38	█
6,5 podań iloprostu / dzień	█	986 605,27	█	█	392 679,02	█
7 podań iloprostu / dzień	█	1 020 520,60	█	█	406 177,67	█
8 podań iloprostu / dzień	█	1 088 351,25	█	█	433 174,97	█
Krzywa przeżycia wkładnicza	█	1 042 259,15	█	█	432 261,30	█
Krzywa przeżycia log-logistyczna	█	1 077 374,00	█	█	393 836,53	█
Horizont czasowy analizy: 3 lata	█	615 024,62	█	█	425 007,47	█
Horizont czasowy analizy: 10 lat	█	1 007 521,82	█	█	426 126,50	█
6 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia wkładnicza	█	945 168,73	█	█	391 994,51	█
8 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia log-logistyczna	█	1 114 575,55	█	█	407 435,64	█
Stopy dyskontowe: 0% koszty; 0% efekty zdrowotne	█	1 977 343,16	█	█	787 002,87	█
Stopy dyskontowe: 5% koszty; 0% efekty zdrowotne	█	1 054 435,92	█	█	270 828,24	█
Stopy dyskontowe: 5% koszty; 5% efekty zdrowotne	█	1 054 435,92	█	█	482 247,50	█

Wyniki analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto preparatu Opsumit® przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii MAC+SIL nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii ILO+SIL, dla scenariuszy rozpatrywanych w analizie wrażliwości z uwzględnieniem RSS zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 24
Wyniki analizy progowej: CUR_{MAC+SIL} ≤ CUR_{ILO+SIL} (z uwzględnieniem RSS)

Parametr	Koszt MAC+SIL [PLN]	Koszt ILO+SIL [PLN]	Efekt zdrowotny (interwencja = komparator) [QALY]	Współczynnik koszt/efekt (CUR) MAC+SIL	Współczynnik koszt/efekt (CUR) ILO+SIL	Cena zbytu netto produktu Opsumit® dla której CUR _{MAC+SIL} ≤ CUR _{ILO+SIL}
Analiza podstawowa	█	1 054 435,92	█	█	419 676,32	█
6 podań iloprostu / dzień	█	952 689,95	█	█	379 180,38	█
6,5 podań iloprostu / dzień	█	986 605,27	█	█	392 679,02	█
7 podań iloprostu / dzień	█	1 020 520,60	█	█	406 177,67	█
8 podań iloprostu / dzień	█	1 088 351,25	█	█	433 174,97	█
Krzywa przeżycia: wykładnicza	█	1 042 259,15	█	█	432 261,30	█
Krzywa przeżycia log-logistyczna	█	1 077 374,00	█	█	393 836,53	█
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	█	615 024,62	█	█	425 007,47	█
Horyzont czasowy analizy: 10 lat	█	1 007 521,82	█	█	426 126,50	█
6 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia wykładnicza	█	945 168,73	█	█	391 994,51	█
8 podań iloprostu / dzień + krzywa przeżycia-log-logistyczna	█	1 114 575,55	█	█	407 435,64	█
Stopy dyskontowe: 0% koszty; 0%; efekty zdrowotne:	█	1 977 343,16	█	█	787 002,87	█

Parametr	Koszt MAC+SIL [PLN]	Koszt ILO+SIL [PLN]	Efekt zdrowotny (interwencja = komparator) [QALY]	Współczynnik koszt/efekt (CUR) MAC+SIL	Współczynnik koszt/efekt (CUR) ILO+SIL	Cena zbytu netto produktu Opsumit® dla której CUR _{MAC+SIL} = CUR _{ILO+SIL}
Stopy dyskontowe: 5% koszty; 0% efekty zdrowotne	█	1 054 435,92	█	█	270 828,24	█
Stopy dyskontowe: 5% koszty; 5% efekty zdrowotne	█	1 054 435,92	█	█	482 247,50	█

5. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową macytentanu w analizowanym wskazaniu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (*cost-effectiveness, -utility* lub *-minimization*), oceniające opłacalność stosowania macytentanu.

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach.

Tabela 25
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#4	Search #1 AND #2 AND #3	1
#3	Search ((("Cost-Benefit Analysis") OR (economic*) OR (cost) OR (costs) OR ("cost-effectiveness") OR ("cost effectiveness") OR (CEA) OR (ICER) OR (LYG) OR (QALY) OR ("quality-adjusted life year") OR ("life-years gained") OR (cost-utility) OR (CUA) OR (ICUR) OR (cost-benefit) OR (CBA) OR (CBA) OR (Cost-minimization) OR (CMA)) OR ((pharmacoeconomic*) OR (pharmaco-economic*) OR (finance*) OR (budget*) OR (BIA)) OR ((model*) OR ("decision tree") OR (deterministic) OR (probabilistic) OR (Markov) AND (simulation) OR (microsimulation) OR ("Monte Carlo") OR (DES)) OR ((willingness-to-pay) OR ("willingness to pay")))	1 076 603
#2	Search Pulmonary arterial hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, 1, With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia OR Pph1 With Hht OR Pulmonary Hypertension, Primary, 1 OR Idiopathic pulmonary arterial hypertension OR Idiopathic pulmonary hypertension OR Primary pulmonary hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, Fenfluramine-Associated OR Familial primary pulmonary hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, Dexfenfluramine-Associated	9 008
#1	Search Actelion-1 OR macytentan OR opsumit OR ACT 064992 OR ACT064992 OR ACT-064992	67

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2014

Tabela 26
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Opsumit	0
#2	macitentan	22
#3	Pulmonary arterial hypertension	1 160
#4	Pulmonary Hypertension, Primary	1 078
#5	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	101
#6	Idiopathic pulmonary hypertension	165
#7	Primary pulmonary hypertension	1 078
#8	Familial primary pulmonary hypertension	35
#9	#1 or #2	22
#10	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1 776
#11	#9 and #10	15
#12	#9 and #10 in <i>Technology assessments + Economic evaluations</i>	0

Data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2014

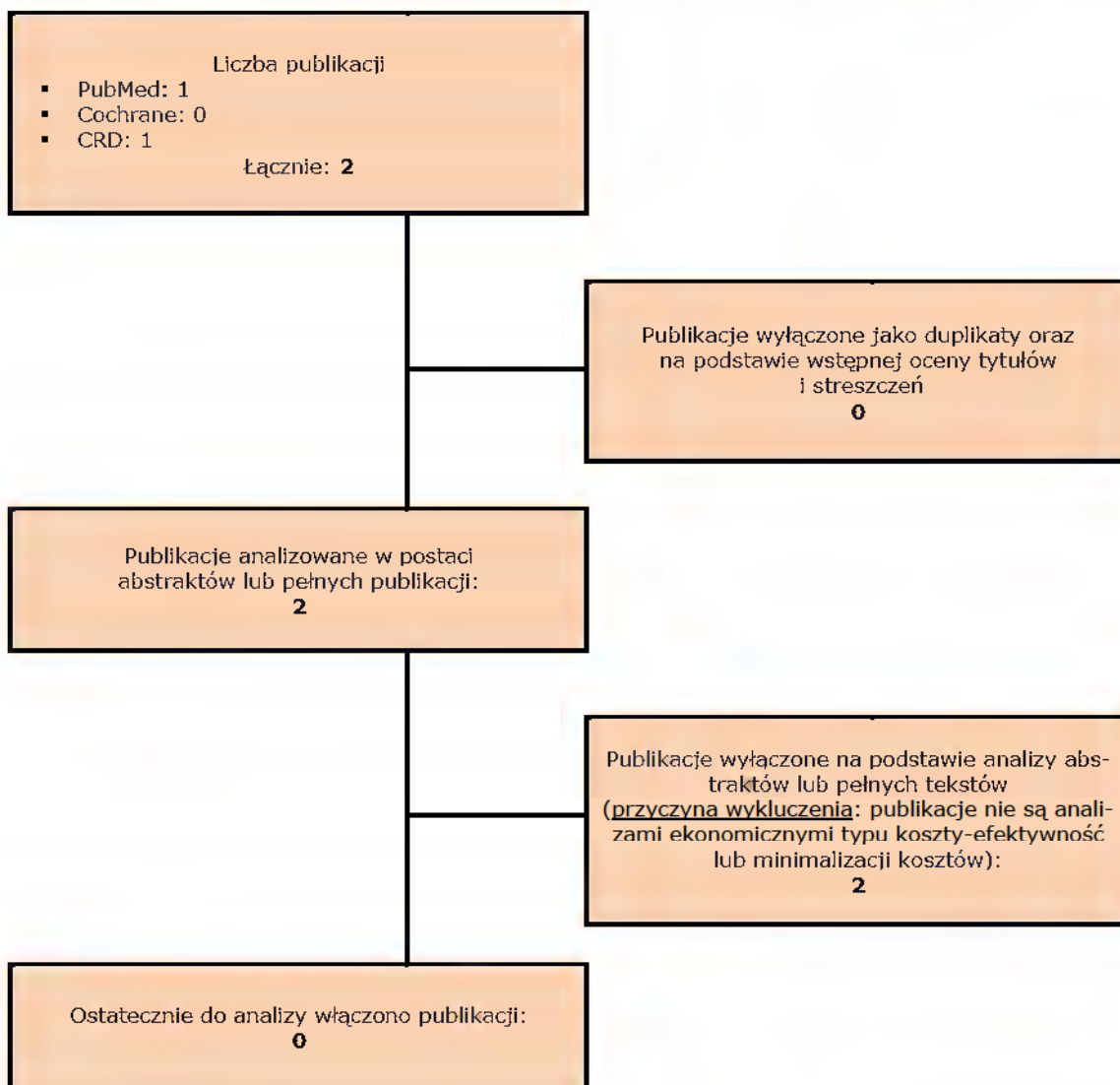
Tabela 27
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Opsumit	0
#2	macitentan	1
#3	(macitentan) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT)	1

Data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2014

Wyniki przeglądu systematycznego z wyszczególnieniem kolejnych etapów wyszukiwania przedstawia diagram QUOROM:

Rysunek 7.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych macytentanu (QUOROM)



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania macytentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

6. OGRANICZENIA ANALIZY

Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących rozpatrywane interwencje to jest macytentan stosowany w skojarzeniu z sildenafilem oraz iloprost stosowany w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Co więcej, ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną włączonych do analizy efektywności klinicznej randomizowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji (SERAPHIN [24]) i komparatora (Ghofrani 2002 [9]) stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego MAC+SIL vs ILO+SIL. Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [11] nie jest możliwe zatem wnioskowanie o przewadze klinicznej schematu leczenia MAC+SIL nad kombinacją ILO+SIL (a także wnioskowanie odwrotne o przewadze klinicznej ILO+SIL nad MAC+SIL), pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu II linii dorosłych pacjentów z TNP.

Brak badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analiz porównawczych jest charakterystyczny dla chorób rzadkich, do których należy tętnicze nadciśnienie płucne. Niewielka liczebność populacji chorych uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazanie znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z uwagi na złożony i często wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji [3].

Biorąc pod uwagę ograniczenia spowodowane jakością dostępnych dowodów klinicznych, zgodnie z którymi nie istnieje możliwość udowodnienia różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami, ocenę opłacalności stosowania duoterapii macytentan + sildenafil w porównaniu do duoterapii iloprost + sildenafil przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Rozpatrywane w analizie schematy leczenia, jak i pozostałe substancje stosowane w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego są jednakowo rekomendowane do stosowania przez aktualne międzynarodowe wytyczne postępowania w leczeniu TNP (Galie 2013 [5]), zatem dokument ten również nie znajduje dowodów na przewagę kliniczną którejkolwiek z terapii.

Model skonstruowany na potrzeby bieżącej analizy definiuje stany w oparciu o funkcjonalny system klasyfikacji WHO, podobnie jak inne analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia TNP [27, 12, 8]. Klasyfikacja ta posiada swoje ograniczenia, z których najważniejszym jest możliwość przeszacowania lub niedoszacowania przez pacjentów swojego stanu zdrowia, mogąca powodować, że lekarz niewłaściwie oceni ich stopień zaawansowania choroby, a zatem zakwalifikuje chorego do niewłaściwej klasy czynnościowej [13]. Ograniczenie to może mieć wpływ przede wszystkim na wiarygodność kalkulowanych w modelach wyników zdrowotnych, podczas gdy bieżąca analiza jest analizą minimalizacji kosztów, a zatem ewentualne nieścisłości w oszacowaniu wyników zdrowotnych mogą oddziaływać na skalkulowany koszt całkowity, lecz nie mają wpływu na koszt inkrementalny interwencja vs komparator, będący głównym wynikiem opracowania.

Podstawowym źródłem danych o skuteczności (przeżycie pacjentów, wystąpienie pogorszenia TNP, wiążącego się z przejściem do wyższej klasy WHO-FC) rozpatrywanych w analizie interwencji

tj. duoterapii z udziałem macytentanu i sildenafilu albo ilóprostu i sildenafilu było badanie SERAPHIN [24]. Zgodnie z charakterystyką początkową tej próby klinicznej w grupie chorych leczonych macytentanem w dawce dziennej 10 mg politerapię z udziałem macytentanu stosowało 63,6% pacjentów (z czego 90,9% z udziałem sildenafilu), natomiast pozostałe 36,4% osób otrzymywało wyłącznie macytentan [10]. Wyniki zdrowotne wykorzystane w bieżącej analizie obejmują zatem również pacjentów leczonych monoterapią macytentanem.

Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu SERAPHIN [24] była ocena czasu do wystąpienia pierwszego potwierdzonego zdarzenia zachorowania (*morbidity*) lub zgonu (*mortality*) do czasu zakończenia podwójnie zaślepionej fazy badania. Rezultaty próby klinicznej zostały wykorzystane w analizie do określenia prawdopodobieństwa opuszczenia stanu *WHO-FC III*. Jednakże ryzyko to mogło odnosić się do przejścia do stanu *WHO-FC IV* (w przypadku zdarzenia typu *morbidity*) albo do stanu *Zgon* (w przypadku zdarzenia typu *mortality*). Na podstawie danych z badania SERAPHIN [10] w modelu założono, iż 78,9% ryzyka przejścia ze stanu *WHO-FC III* do stanów *WHO-FC IV* oraz *Zgon* przypada na przejście do stanu *WHO-FC IV*, a pozostałe 21,1% na przejście do stanu *Zgon*. Ograniczeniem takiego podejścia jest przyjęcie założenia, że stosunek 78,9%/21,1% jest stały, niezależnie od czasu (wartości w badaniu SERAPHIN [10] raportowano dla całego, 36 miesięcznego okresu obserwacji, podczas gdy, dla poszczególnych krótszych przedziałów czasowych stosunek wystąpienia zdarzeń typu *morbidity* i *mortality* mógł przyjąć odmienną wartość).

7. DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania macytentanu podawanego w skojarzeniu z sildenafilem, stosowanego w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [23], jako terapia II rzutu, w populacji dorosłych pacjentów.

Opłacalność stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem (MAC+SIL) w ramach wnioskowanego programu lekowego oceniano w porównaniu z iloprostem w skojarzeniu z sildenafilem (ILO+SIL), podawanego również w ramach programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [28].

Analiza efektywności klinicznej macytentanu w leczeniu TNP [11] wykazała iż ze względu na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami klinicznymi dla MAC+SIL i ILO+SIL nie istnieje możliwość porównania efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem technologii wnioskowanej i opcjonalnej, co oznacza brak dowodów na występowanie różnic w wynikach zdrowotnych Interwencji i komparatora (szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 4.1.7 Technika analityczna), dlatego zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [28] jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu technologii.

W celu przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów skonstruowano model farmakoekonomiczny, który posłużył wymodelowaniu przebiegu życia pacjenta z tętniczym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanego do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, po nieskutecznym leczeniu I rzutu. Modelując przebieg życia oszacowane zostały koszty (dla terapii MAC+SIL oraz ILO+SIL) oraz wyniki zdrowotne (identyczne dla obu terapii) jakie generuje jeden „uśredniony” pacjent w dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu ujęto następujące stany zdrowia: III klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO (*WHO-FC III*), IV klasa czynnościowa według klasyfikacji WHO (*WHO-FC IV*) oraz *Zgon*.

W ramach prac nad analizą nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta, które w sposób istotny mogłyby wpłynąć na wartość różnicy kosztów MAC+SIL vs ILO+SIL. Zgodnie z powyższą analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W ramach walidacji zewnętrznej analizy minimalizacji kosztów zbadano zgodność wyników modelowania z danymi pochodzącymi z 9 rejestrów obejmujących pacjentów z TNP. Porównywano przeżycie pacjentów w okresach po 1 roku, 3 latach oraz 5 latach od rozpoczęcia obserwacji. In-

formacje o śmiertelności chorych objętych obserwacją w ramach rejestrów zaczerpnięto z publikacji McGoona 2013 [17]. W przypadku gdy w rejestrach nie raportowano danych dla populacji ogólnej z TNP, zaprezentowano wyniki dla grupy z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym. Odsetki żyjących pacjentów w analizowanych okresach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28
Porównanie przeżycia pacjentów z TNP na podstawie danych z rejestrów z wynikami modelowania (opracowano na podstawie McGoona 2013 [17])

Rejestr (kraj / nazwa)	Populacja	Typ kohorty	Odsetek pacjentów z WHO FC III/IV	Przeżycie pacjentów (w postaci odsetka żyjących)		
				Po 1 roku	Po 3 latach	Po 5 latach
USA NIH	Idiopatyczne TNP	<i>incident</i>	75%	68%	48%	34%
USA PHC	TNP	<i>prevalent+ incident</i>	80%	84%	67%	58%
Francja	TNP	<i>prevalent*</i>	75%	88%	71%	Brak danych
Chiny	Idiopatyczne TNP	<i>incident</i>	61%	68%	39%	21%
USA REVEAL	TNP	<i>prevalent+ incident</i>	56%	85%	68%	57%
Hiszpania	Idiopatyczne TNP	<i>prevalent+ incident</i>	70%	89%	77%	68%
Wielka Brytania	TNP	<i>incident</i>	Brak danych	79%	57%	Brak danych
USA Mayo	TNP	<i>prevalent+ incident</i>	55%	81%	61%	48%
Europa Compera	Idiopatyczne TNP	<i>incident</i>	91%	92%	74%	Brak danych
Wyniki modelu**	TNP	<i>prevalent</i>	100%	■	■	■

* dostępne również dane dla populacji *incident* oraz *prevalent+incident*

** analiza podstawowa

W powyższej tabeli zaprezentowano dane dla trzech typów kohort: *incident*, *prevalent* oraz *incident+prevalent*. Termin *incident* odnosi się do pacjentów włączonych do rejestrów z chwilą rozpoznania choroby (nowo zdiagnozowani). Z kolei pacjenci którzy zostali wcześniej zdiagnozowani określani są terminem *prevalent*: w rejestrach mogli się znaleźć w dowolnym momencie choroby (jeśli spełnili kryteria włączenia predefiniowane w ramach poszczególnych rejestrów).

Generalnie należy stwierdzić, że wyniki uzyskane w modelu są spójne z empirycznymi danymi pochodzącymi z rejestrów TNP. Porównując 1 roczne i 3 letnie przeżycie pacjentów z wynikami rejestru francuskiego (typ kohorty *prevalent*) odnotowano niewielkie różnice: ■ (model) vs 88% (rejestr) po pierwszym roku oraz ■ (model) vs 71% (rejestr) po 3 latach. Również w stosunku do rejestrów, w których występował mieszany typ kohorty (*prevalent+ incident*), rezultaty otrzymane w analizie minimalizacji kosztów są zbliżone: po 5 latach przeżycie pacjentów wynosi ■ która to wartość mieści się w przedziale wyznaczonym przez minimalną i maksymalną wartość sprawozdawaną w rejestrach (48% USA Mayo oraz 68% Hiszpania). Ponieważ w rejestrze hiszpańskim obserwowano jedynie pacjentów z idiopatycznym TNP, a więc z typem choroby, dla którego przeżycie pacjentów jest wyższe niż w populacji ogólnej z TNP (zgodnie z wynikami

zaprezentowanymi w publikacji McGoon 2013 [17]), zatem biorąc pod uwagę jedynie rejestry z populacją ogólną TNP wartość maksymalna wyniesie 58% (USA PHC).

Typ kohorty *incident* charakteryzuje się zwykle ostrzejszym przebiegiem choroby, co wynika z faktu, że w grupie tej często występują ostre przypadki TNP, tj. pacjenci zdiagnozowani w klasie czynnościowej IV WHO, bez stabilnego przebiegu choroby, stąd w rejestrach USA NIH oraz chińskim przeżycie pacjentów po 5 latach od rozpoczęcia obserwacji jest niższe od uzyskanego modelu (34% oraz 21% vs [model]).

Należy pamiętać o ograniczeniach jakie występują w przypadku porównywania danych pochodzących z rejestrów z wynikami modelu, uzyskanymi w oparciu o dane pochodzące z badania SERAPHIN [24]. Oprócz rozróżnienia typu kohorty *prevalent*, *incident*, *prevalent+ incident* na heterogeniczność populacji uwzględnionych w rejestrach i w analizie minimalizacji kosztów wpływ mają różnice występujące w następujących obszarach:

- odsetki pacjentów z poszczególnymi typami tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatyczne TNP, TNP związane z chorobą tkanki łącznej, TNP związane z wrodzonymi wadami serca itp.),
- odsetki pacjentów z poszczególnymi klasami czynnościowymi WHO (w modelu, na podstawie publikacji SERAPHIN [10], przeżycie pacjentów zostało oszacowane w oparciu o dane dla grupy w której 96% chorych zostało zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej WHO, a 4% do klasy IV; w rejestrach odsetki pacjentów z FC WHO III/IV wynoszą od 55% [USA Mayo] do 91% [Europa Compera] [17]),
- odsetki pacjentów przyjmujących mono- i politerapię,
- średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia obserwacji,
- choroby współistniejące.

Ekstrapolacja danych z krótkookresowych badań klinicznych (czas obserwacji 3 miesiące lub krótszy) na dłuższy horyzont czasowy, która miała miejsce w innych analizach ekonomicznych leczenia TNP skutkowałą uzyskaniem zawyżonych wartości przeżycia całkowitego otrzymanych w wyniku modelowania [27]. Wykorzystanie rezultatów badania SERAPHIN [24], z czasem obserwacji pacjentów wynoszącym 3 lata, pozwoliło na uzyskanie wartości zbliżonych do obserwowanych w rejestrach TNP.

Nie odnaleziono innych, niż bieżąca analiza minimalizacji kosztów, analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania macytentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Podsumowanie wyników

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (macytentan w skojarzeniu z sildenafilem vs iloprost w skojarzeniu z sildenafilem):

- W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka duoterapia MAC+SIL **jest strategią tańszą** niż duoterapia ILO+SIL: oszczędność wynosi [] na pacjenta, w horyzoncie dożywotnim analizy,



- W wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka duoterapia MAC+SIL **jest strategią tańszą** niż duoterapia ILO+SIL: oszczędność wynosi [REDACTED] na pacjenta, w horyzoncie dożywotnim analizy,
- W wariancie bez uwzględnienia RSS analiza wrażliwości potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej (leczenie w ramach programu lekowego z udziałem duoterapii macytentan + sildenafil jest strategią tańszą niż analogiczne leczenie z udziałem duoterapii iloprost + sildenafil) dla większości testowanych scenariuszy, z wyjątkiem wariantów, w których założono, że pacjenci z TNP otrzymują w II linii leczenia średnio 6 lub 6,5 inhalacji iloprostu dziennie (terapia MAC+SIL staje się strategią droższą od leczenia z udziałem kombinacji ILO+SIL),
- W wariancie z uwzględnieniem RSS analiza wrażliwości potwierdziła wnioski płynące z analizy podstawowej dla wszystkich testowanych scenariuszy.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej dowodzą, że terapia macytentanem stosowanym w skojarzeniu z sildenafilem w programie lekowym *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)*, w populacji dorosłych chorych, jest technologią tańszą w stosunku do jedynej obecnie dostępnej w programie terapii kombinowanej (z udziałem iloprostu i sildenafilu) przeznaczonej do leczenia II rzutu TNP.

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Ocena jakości życia w tętniczym nadciśnieniu płucnym: wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [28] w analizie oszacowano cenę zbytu netto produktu leczniczego Opsumit® stosowanego w ramach programu lekowego, dla której iloraz kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania duoterapii macytentan + sildenafil nie jest wyższy od ilorazu kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania duoterapii iloprost + sildenafil. Koszty oraz wyniki zdrowotne oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ponieważ preferowaną miarą efektów zdrowotnych są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) [28], przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji zawierających informacje o jakości życia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w oparciu o wyniki któregoś z każdego stanowi zdrowotnemu występującemu w modelu przyporządkowano wartość użyteczności (użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi, im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi).

W celu identyfikacji publikacji zawierających informacje o jakości życia pacjentów z TNP przeszukano medyczną bazę danych PubMed. Zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
 - Publikacje będące pierwotnym źródłem danych,
 - Badana populacja zgodna z populacją analizy minimalizacji kosztów,
 - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),
 - Jakość życia chorych z TNP przedstawiona dla klas czynnościowych wg. klasyfikacji WHO-FC, odpowiadającym stanom modelu (*WHO-FC III, WHO-FC IV*),
- Kryteria wykluczenia:
 - Publikacje wtórne,
 - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
 - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
 - *Case studies*.

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Tabela 29
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Pubmed

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#5	Search #3 NOT #4	121
#4	Search #1 AND #2 Filters: Other Animals	12
#3	Search #1 AND #2	133
#2	Search (((utility OR utilities OR utility* OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")))	159 569
#1	Search Pulmonary arterial hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, 1, With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia OR Pph1 With Hht OR Pulmonary Hypertension, Primary, 1 OR Idiopathic pulmonary arterial hypertension OR Idiopathic pulmonary hypertension OR Primary pulmonary hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, Fenfluramine-Associated OR Familial primary pulmonary hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, Dexfenfluramine-Associated	9 008

Data ostatniego wyszukiwania 2014.09.05.

Dodatkowo przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Analysis Registry*:

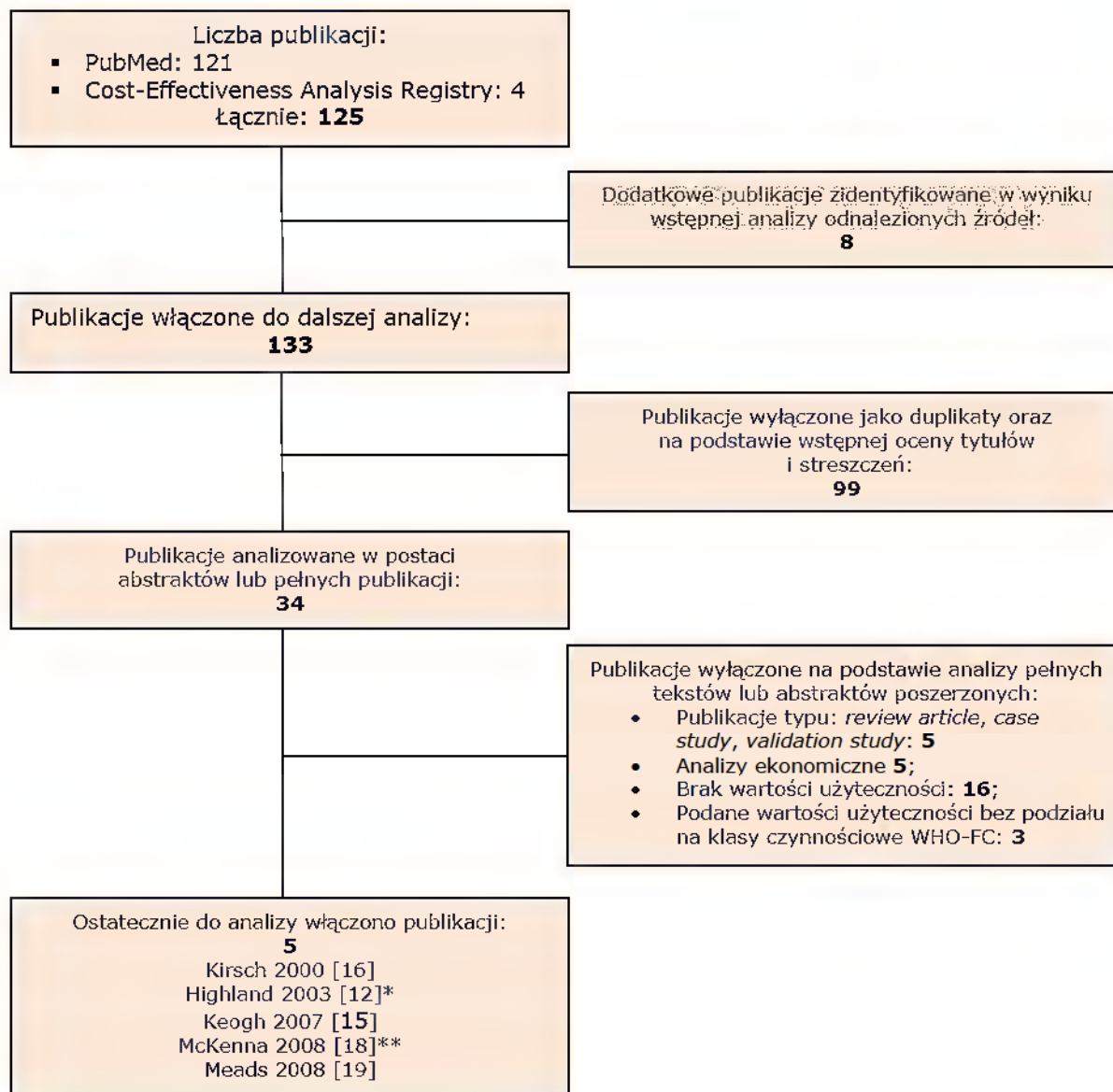
Tabela 30
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cost-Effectiveness Analysis Registry*

Lp	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Pulmonary arterial hypertension	4

Data ostatniego wyszukiwania 2014.09.05.

Wyniki przeglądu systematycznego z wyszczególnieniem kolejnych etapów wyszukiwania przedstawia diagram QUOROM:

Rysunek 8.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o jakości życia w TNP (QUOROM)



* publikacja Highland 2003 [12] jest analizą ekonomiczną, jednakże autorzy dokonali własnych kalkulacji użyteczności na podstawie dostępnej publikacji pierwotnej

** publikacja McKenna 2008 [18] zawiera wyniki walidacji narzędzia CAMPHOR, jednak podano w niej również wartość użyteczności dla WHO-FC III.

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości użyteczności dla stanów *WHO-FC III* oraz *WHO-FC IV* raportowane w odnalezionych publikacjach.

Tabela 31.
Wartości użyteczności dla stanów *WHO-FC III* oraz *WHO-FC IV* raportowane w publikacjach zawierających dane o jakości życia w TNP

Publikacja	Metoda pomiaru jakości życia	Użyteczność w stanie WHO-FC III	Użyteczność w stanie WHO-FC IV
Kirsch 2000 [16]	TTO (<i>Time trade-off</i>)	0,55 (0,36) 0,51 (0,35)	0,37 (0,41) 0,28 (0,40)

Publikacja	Metoda pomiaru jakości życia	Użyteczność w stanie WHO-FC III	Użyteczność w stanie WHO-FC IV
Highland 2003 [12]	Konsensus kliniczny przy zastosowaniu EQ-5D	0,18-0,27 0,26-0,35	0,00 0,10
Keogh 2007 [15]	SF-36 (<i>Short Form 36</i>)	0,60 (0,10)	0,52 (0,09)
McKenna 2008 [18]	CAMPHOR (<i>The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review</i>)	0,45 (0,24) 0,48 (0,24)	brak
Meads 2008 [19]	CAMPHOR (<i>The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review</i>)	0,46 (0,26)	0,30 (0,18)

W bieżącej analizie minimalizacji kosztów wyniki zdrowotne dla obu technologii medycznych, oszacowano na podstawie użyteczności zaczerpniętych z badania Keogh 2007 [15], które wykorzystano do szacowania liczby lat skorygowanych o jakość także w innych analizach ekonomicznych opłacalności leczenia TNP [27, 8, 2]. Uzyskane wyniki zdrowotne wraz z kosztami analizowanych interwencji pozwoliły wyznaczyć przedstawiony w analizie progowej współczynnik koszty-użyteczność (CUR, ang. *cost-utility ratio*), wyrażający koszt, w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy, uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Problem zdrowotny dla analizy ekonomicznej.....	10
Tabela 2 Wyniki regresji nieliniowej dla parametrycznej krzywej przeżycia do pierwszego potwierdzonego przypadku zachorowania lub zgonu.....	23
Tabela 3 Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego z badania SERAPHIN [10].....	24
Tabela 4 Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu <i>WHO-FC IV</i> do stanu <i>Zgon</i> (Highland 2003 [12])	25
Tabela 5. Cena zbytu produktu leczniczego Opsumit® (macytentan)	26
Tabela 6. Kalkulacja ceny produktu leczniczego Opsumit® w programie lekowym.....	26
Tabela 7. Kalkulacja kosztu terapii produktem leczniczym Opsumit®	27
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
Tabela 10. Zestawienie preparatów zawierających substancje czynne stosowane w programie lekowym i występujących w analizie	28
Tabela 11. Kalkulacja kosztów preparatów zawierających substancje czynne stosowane w programie lekowym i występujących w analizie	29
Tabela 12 Dawkowanie iloprostu, sildenafilu oraz treprostynilu w programie lekowym [21, 23]	29
Tabela 13. Kalkulacja kosztu terapii iloprostem, sildenafilem oraz treprostynilem.....	30
Tabela 14. Koszty jednostkowe świadczenia w ramach którego następuje podanie substancji czynnych w programie lekowym	30
Tabela 15 Diagnostyka w programie lekowym tętniczego nadciśnienia płucnego.....	32
Tabela 16. Zestawienie parametrów modelu	33
Tabela 17. Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej	36
Tabela 18 Zestawienie kosztów i konsekwencji: MAC+SIL vs ILO+SIL.....	37
Tabela 19 Wyniki analizy minimalizacji kosztów: MAC+SIL vs ILO+SIL (bez uwzględnienia RSS) ...	39
Tabela 20 Wyniki analizy minimalizacji kosztów: MAC+SIL vs ILO+SIL (z uwzględnieniem RSS)	39
Tabela 21 Wyniki analizy wrażliwości: MAC+SIL vs ILO+SIL (bez uwzględnienia RSS)	41
Tabela 22 Wyniki analizy wrażliwości: MAC+SIL vs ILO+SIL (z uwzględnieniem RSS)	43
Tabela 23 Wyniki analizy progowej: $CUR_{MAC+SIL} \leq CUR_{ILO+SIL}$ (bez uwzględnienia RSS).....	45
Tabela 24 Wyniki analizy progowej: $CUR_{MAC+SIL} \leq CUR_{ILO+SIL}$ (z uwzględnieniem RSS).....	46
Tabela 25 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	48
Tabela 26 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	49
Tabela 27 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD	49
Tabela 28 Porównanie przeżycia pacjentów z TNP na podstawie danych z rejestrów z wynikami modelowania (opracowano na podstawie McGoon 2013 [17])	54
Tabela 29 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Pubmed	58
Tabela 30 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>	58
Tabela 31. Wartości użyteczności dla stanów <i>WHO-FC III</i> oraz <i>WHO-FC IV</i> raportowane w publikacjach zawierających dane o jakości życia w TNP	59



10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa	18
.....	
Rysunek 3. Przeżycie bez potwierdzonego przypadku zachorowania lub zgonu: krzywa Kaplana-Meiera (SERAPHIN [10]) oraz dopasowane krzywe parametryczne	23
.....	
Rysunek 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych macytentanu (QUOROM)	50
Rysunek 8. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o jakości życia w TNP (QUOROM).....	59

11. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Dostęp http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf, data dostępu 2014-01-17.
2. Chen Y-F, Jowett S, Barton P, i wsp. 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; Vol. 13: No. 49.
3. Clarke JTR. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. *CMAJ* 2006, 174(2); pp: 189-190. Available at: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/174/2/189>.
4. Einarson TR, Granton JT, Vincente C, i wsp. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: A Canadian analysis, *Can Respir J* 2005;12(8):419-425.
5. Galiè N, Corris P, Frost A, i wsp. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension, *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60-72.
6. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
7. Galiè N. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur. Respir. J.* 2001; 17; pp:1-3.
8. Garin M, Clark L, Chumney E, i wsp. Cost-Utility of Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension. A Markov State-Transition Decision Analysis Model, *Clin Drug Investig* 2009; 29 (10): 635-646.
9. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Annals of internal medicine* 2002;136:515-22.
10. Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Version, 28th March, 2014, data on file.
11. Gomułka-Piłat A, Lipińska M, Augustyńska J, Walczak J. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, wrzesień 2014r.
12. Highland K, Strange Ch, Mazur J, Simpson K, Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. A Preliminary Decision Analysis, *CHEST* 2003; 124:2087-2092.
13. Hoepfer M, Oudiz R, Peacock A, i wsp. End Points and Clinical Trial Designs in Pulmonary Arterial Hypertension. Clinical and Regulatory Perspectives, *JACC Vol.* 43, No. 12 Suppl S, June 18, 2004:48S-55S.
14. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, data dostępu 2014-09-24.
15. Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, et al. Quality of Life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:181-7.
16. Kirsch J MA, McGuire A, Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease *Health Econ* 2000;9:149-58.
17. McGoon M, Benza R, Escribano-Subias P, i wsp., Pulmonary Arterial Hypertension. Epidemiology and Registries, *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D51-9.
18. McKenna S, Ratcliffe J, Meads D, Brazier J, Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses, *Health and Quality of Life Outcomes* 2008, 6:65.
19. Meads D, McKenna S, Doughty N, i wsp. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index, *Eur Respir J* 2008; 32: 1513-1519.
20. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64), <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=64>.
22. Opsumit, 10 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
23. Projekt Programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0). Stan na dzień 24.05.2014 r. Materiały udostępnione przez firmę Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
24. Pulido T, Adzerikho I, Channick R, i wsp. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension, *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
25. Remodulin, 1 mg/ml, roztwór do infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
26. Revatio, 20 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
27. Roman A, Barbera J Escribano P, i wsp. Cost Effectiveness of Prostacyclins in Pulmonary Arterial Hypertension, *Appl Health Econ Health Policy* 2012; 10 (3): 175-188.



28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Dz.U.12.388.
29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696. z późn. zmianami.
30. Ventavis, 10 mikrogramów/ml – roztwór do nebulizacji, Charakterystyka produktu leczniczego.
31. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 57/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 sierpnia 2014 r., Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
32. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 57/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 sierpnia 2014 r., Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.
33. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).