

**Veletri<sup>®</sup> (epoprostenol) stosowany  
w terapii skojarzonej z inhibitorem  
PDE-5 oraz antagonistą  
receptorów endoteliny w leczeniu  
tętniczego nadciśnienia płucnego -  
analiza ekonomiczna**

**Instytut Arcana**

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, 15 luty 2017



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie .....	6
<b>1. Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>8</b>
1.1. Metodyka .....	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego .....	8
1.1.2.1. Populacja .....	8
1.1.2.2. Interwencja.....	8
1.1.2.3. Komparator .....	9
1.1.2.4. Wyniki zdrowotne .....	10
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	10
1.1.4. Perspektywa .....	10
1.1.5. Miejsce trójlekowej terapii skojarzonej w leczeniu TNP, a założenia analizy ekonomicznej .....	11
1.1.5.1. Wybór techniki analitycznej .....	15
1.2. Model decyzyjny: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych.....	15
1.2.1. Opis modelu.....	15
1.2.2. Założenia modelu.....	16
1.2.3. Horyzont czasowy .....	17
1.2.4. Dyskontowanie .....	17
1.2.5. Parametry modelu .....	17
1.2.5.1. Ryzyka zdarzeń .....	17
1.2.5.1. Dane dotyczące kosztów .....	19
1.2.5.2. Użyteczności .....	19
1.2.6. Walidacja.....	19
1.3. Model decyzyjny: populacja pacjentów wcześniej leczonych .....	19
1.3.1. Opis modelu.....	20
1.3.2. Założenia modelu.....	21
1.3.3. Horyzont czasowy.....	22
1.3.4. Dyskontowanie .....	22
1.3.5. Parametry modelu .....	22
1.3.5.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami .....	22
1.3.5.2. Dane dotyczące kosztów .....	23
1.3.5.3. Użyteczności .....	30
1.3.6. Walidacja.....	31
1.4. Analiza progowa – zakres oszacowań .....	32
1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu .....	33
1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych .....	35
1.6.1. Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych .....	35
1.6.2. Populacja pacjentów wcześniej leczonych.....	35
1.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	36
1.7.1. Analiza podstawowa .....	36

1.7.1.1.	Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych .....	36
1.7.1.2.	Populacja pacjentów wcześniej leczonych .....	37
1.7.2.	<i>Analiza wrażliwości</i> .....	38
1.7.2.1.	Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych .....	39
1.7.2.1.	Populacja pacjentów wcześniej leczonych .....	41
1.8.	Przegląd analiz ekonomicznych .....	45
1.9.	Ograniczenia analizy .....	45
1.10.	Dyskusja i wnioski .....	46
<b>2.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>50</b>
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	50
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i> .....	54
2.1.	Strategie wyszukiwania użyteczności .....	55
2.1.1.	<i>Diagramy wyszukiwania użyteczności</i> .....	55
2.1.2.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu</i> .....	57
<b>3.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>63</b>
<b>4.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>66</b>
<b>5.</b>	<b>Spis Wykresów i diagramów .....</b>	<b>68</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### Eksperti kliniczni uczestniczący w pracach nad raportem

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 30 grudzień 2016 r.

Data zakończenia aktualizacji analizy: 15 luty 2017 r. (obejmuje uwzględnienie drugiej decyzji refundacyjnej dla produktów Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 0,5 mg oraz Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1,5 mg obowiązującej od 01.03.2017 wraz z [REDACTED])

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

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: ACTELION PHARMA POLSKA SP. Z O.O.

## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOS	bosentan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i> )
FC	klasa funkcjonalna (ang. <i>functional class</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ILO	iloprost
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i> )
MAC	macytentan
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAH	(ang.) Pulmonary arterial hypertension (tętnicze nadciśnienie płucne)
PDE-5i	inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5 inhibitor</i> )
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Year</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
sGCs	stymulatory rozpuszczalnej cykloazy guanylowej
SIL	sildenafil
TNP	Tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	treprostynil

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) w ramach programu lekowego.

Analiza z dnia 30. grudnia 2016 r. i aktualizacja analizy zostały przeprowadzone na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o. Aktualizacja dokumentu wynika z uzyskania przez Wnioskodawcę nowej decyzji refundacyjnej z dnia 6. lutego 2017 roku dla produktów Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 0,5 mg oraz Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1,5 mg obowiązującej od 01.03.2017 [REDACTED]

### Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjenci:

- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS), w wieku od 18 lat, z IV klasą czynnościową (FC) według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani);
- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); w wieku od 18 lat, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO/NYHA oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównano następujące opcje terapeutyczne:

- Terapia skojarzona EPO+PDE-5i (sildenafil)+ERA,
- Terapia skojarzona epoprostenol+sildenafil,
- Terapia skojarzona treprostynil+sildenafil (tylko dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO).

W celu oceny opłacalności leczenia TNP trójlekową terapią skojarzoną skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego z wykorzystaniem programu MS Excel 2013, w którym uwzględniono przebieg choroby zgodny z raportowanym w badaniu Sitbon 2014 [46] (dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów) oraz obejmujący roczny horyzont model decyzyjny Markowa, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci (dla populacji pacjentów wcześniej leczonych).

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Terapia skojarzona epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty substancji leczniczych oraz koszty różniące związane z hospitalizacją przy rozpoczęciu leczenia, dostosowania dawki leków, założeniu cewnika do podania epoprostenolu, a także związaną z leczeniem działań niepożądanych, w tym posocznicy.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości.



## **Wyniki analizy**

*Wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL:*

Dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO wyniki analizy minimalizacji kosztów, w horyzoncie 32 miesięcy, wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny [REDACTED]

Dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO wyniki analizy minimalizacji kosztów, w horyzoncie rocznym, wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

*Wariant nie uwzględniający instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ (koszty jednostkowe substancji czynnych w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia):*

Dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO wyniki analizy minimalizacji kosztów, w horyzoncie 32 miesięcy, wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny jest [REDACTED]

Dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO wyniki analizy minimalizacji kosztów, w horyzoncie rocznym, wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

## **Wnioski końcowe**

Zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [15] terapia skojarzona, w tym terapia skojarzona trójlekowa, zawierająca prostacyklinę podawaną dożylnie stanowi aktualnie zalecaną opcję terapeutyczną dla pacjentów nie osiągających zadowalającej odpowiedzi klinicznej w trakcie stosowania terapii dwulekowej oraz dla pacjentów wysokiego ryzyka w IV klasie czynnościowej wg WHO/NYHA w momencie rozpoznania.

Terapia skojarzona trójlekowa jest obecnie powszechnie uznaną opcją terapeutyczną w leczeniu TNP stosowaną w praktyce klinicznej na całym świecie. Leczenie obejmujące trzy klasy leków jednocześnie stanowi ostatnią linię leczenia przed ewentualną transplantacją płuc, a więc może wydłużyć czas do przeszczepu, a także sprawić, że pacjenci unikną transplantacji po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Biorąc pod uwagę powyżej wskazane argumenty, niekompletność dowodów klinicznych nie może być uważana za argument przeciwko wprowadzeniu finansowania terapii trójlekowej ze środków płatnika publicznego.

Terapia skojarzona epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny w warunkach polskich jest [REDACTED]

## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) w ramach programu lekowego.

Analiza z dnia 30. grudnia 2016 r. i aktualizacja analizy zostały przeprowadzone na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o. Aktualizacja dokumentu wynika z uzyskania przez Wnioskodawcę nowej decyzji refundacyjnej z dnia 6. lutego 2017 roku dla produktów Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 0,5 mg oraz Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1,5 mg obowiązującej od 01.03.2017

#### 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

##### 1.1.2.1. Populacja

Zgodnie z wnioskiem o refundację skojarzonej terapii trójlekowej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikują się następujące grupy pacjentów:

- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS), w wieku od 18 lat, z IV klasą czynnościową (FC) według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani);
- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); w wieku od 18 lat, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO/NYHA oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

##### 1.1.2.2. Interwencja

Skojarzona terapia trójlekowa zawierająca substancje czynne z trzech różnych klas leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- 1) epoprostenol (EPO) (produkt leczniczy Veletri®) – prostanoid,
- 2) inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i),
- 3) antagonist receptorów endoteliny (ERA).

W ramach terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny (EPO+PDE-5i+ERA) pacjent będzie mógł otrzymać:

- refundowany w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP [26, 27] inhibitor fosfodiesterazy typu 5: sildenafil (produkt leczniczy Revatio),



- jedną z substancji refundowanych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP [26, 27] zawierających antagonistę receptorów endoteliny:
  - bosentan (produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz oraz Stayveer),
  - macytentan (produkt leczniczy Opsumit),
  - ambrisentan (produkt leczniczy Volibris).

Zapisy projektowanego programu lekowego dla terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor PDE-5+antagonista receptorów endoteliny w leczeniu TNP wskazują wyłącznie sildenafil jako możliwy do podania pacjentom inhibitor fosfodiesterazy typu 5. Dlatego w analizie nazwa *epoprostenol+sildenafil+ antagonist receptorów endoteliny* (EPO+SIL+ERA) stosowana jest zamiennie z nazwą *epoprostenol+inhibitor PDE-5+antagonista receptorów endoteliny* (EPO+PDE-5i+ERA).

### 1.1.2.3. Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [45] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [2].

Zgodnie z Wytycznymi HTA [2] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym.

Pacjenci należący do populacji docelowej (IV klasa czynnościowa według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby - pacjenci nowo zdiagnozowani oraz IV klasa czynnościowa według WHO/NYHA po pogorszeniu stanu zdrowia – pacjenci wcześniej leczeni) zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [15] kwalifikują się do grupy wysokiego ryzyka (śmiertelność roczna powyżej 10%). Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach naukowych w leczeniu chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [15] zaleca:

- W grupie pacjentów nowo zdiagnozowanych w FC IV WHO początkową terapię skojarzoną z włączeniem dożylnych analogów prostacykliny,
- W grupie pacjentów już leczonych z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną (a więc także z pogorszeniem do FC IV WHO) podwójna lub potrójną sekwencyjną terapię skojarzoną.

Podsumowując, zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [15] chorzy z populacji docelowej powinni otrzymywać terapię skojarzoną z udziałem dwóch lub trzech klas leków.

Zgodnie z obowiązującymi zapisami programów lekowych Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) [26], Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) [27] obecnie w Polsce pacjenci posiadają dostęp wyłącznie do terapii skojarzonej z udziałem dwóch klas leków. Programy lekowe nie dopuszczają możliwości stosowania leczenia z udziałem trzech substancji czynnych jednocześnie. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba dla grupy pacjentów z TNP w najcięższym stanie klinicznym. Dla części z nich wprowadzenie dostępu do terapii trójlekowej będzie jedyną szansą na uniknięcie lub przesunięcie w czasie konieczności przeprowadzenia transplantacji płuca.

Aktualną praktykę kliniczną stosowaną w populacji docelowej zidentyfikowano na podstawie wskazań eksperta klinicznego. W populacji chorych nowo zdiagnozowanych, w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO) są to następujące schematy:

- Treprostynil+sildenafil (TRE+SIL),

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna*

- Epoprostenol+sildenafil (EPO+SIL),
- Treprostynil w monoterapii (TRE),
- Epoprostenol w monoterapii (EPO).

Z kolei w populacji chorych, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia pacjenci otrzymują:

- Treprostynil+sildenafil (TRE+SIL),
- Epoprostenol+sildenafil (EPO+SIL),

- Iloprost+sildenafil (ILO+SIL); w wyjątkowych przypadkach (pacjent nie zgadza się na leczenie wlewem ciągłym).

Wprowadzenie możliwości leczenia terapią EPO+PDE-5i+ERA w ramach programu lekowego spowoduje, że następujące schematy zostaną zastąpione przez ocenianą technologię (ekspert kliniczny):

- w populacji chorych nowo zdiagnozowanych w FC IV WHO: **epoprostenol+sildenafil**,
- w populacji chorych wcześniej leczonych z pogorszeniem do FC IV WHO: **treprostynil+sildenafil, epoprostenol+sildenafil**

Podsumowując, w warunkach polskich komparatorami dla analizowanej interwencji są terapie:

- Epoprostenol+sildenafil (EPO+SIL),
- Treprostynil+sildenafil (TRE+SIL).

#### 1.1.2.4. Wyniki zdrowotne

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią:

- lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych w TNP,
- zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*, LYG), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu uwzględnione w modelu decyzyjnym.

#### 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analiza ekonomiczna została opracowana *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej [30].

#### 1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [45] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Terapia skojarzona epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym) dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA [2]).

### **1.1.5. Miejsce trójlekowej terapii skojarzonej w leczeniu TNP, a założenia analizy ekonomicznej**

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [30] w procesie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia terapią EPO+PDE-5i+ERA z epoprostenolem stosowanym w terapii dwulekowej z sildenafilem (EPO+SIL) ani z treprostinilem w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRE+SIL), a także z żadnym innym lekiem stosowanym w TNP w ocenianej populacji pacjentów. Oznacza to, że nie można było przeprowadzić porównania bezpośredniego, ani pośredniego ocenianej interwencji z komparatorami, a analiza efektywności klinicznej zawiera wyłącznie zestawienie wyników odnalezionych badań klinicznych dla technologii ocenianej i technologii alternatywnych. Dodatkowym ograniczeniem wpływającym na jakość zaprezentowanego zestawienia jest heterogeniczność badań włączonych do analizy (różnice w charakterystyce populacji, ocenianych punktów końcowych oraz horyzoncie czasowym prób klinicznych) [30].

Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania nie było możliwe przeprowadzenie klasycznej analizy porównującej koszty i efekty kliniczne trójlekowej terapii skojarzonej oraz komparatorów, typu analiza użyteczności kosztów lub efektywności kosztów. Jednakże brak wystarczających dowodów klinicznych, aby wykonać porównanie z alternatywnymi technologiami medycznymi, które są obecnie refundowane w ramach programu lekowego, w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego nie powinien stanowić przesłanki działającej na niekorzyść ocenianej interwencji i skłaniającej płatnika publicznego do uniemożliwienia pacjentom dostępu do terapii EPO+PDE-5i+ERA. Specyficzne dla TNP czynniki związane ze stosowaniem trójlekowej terapii skojarzonej wypunktowano poniżej.

#### **1. Terapia trójlekowa, jako jeden z wariantów terapii skojarzonej stanowi atrakcyjną opcję w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS**

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Stowarzyszenia Chorób Płuc dotyczące leczenia TNP z 2015 roku uznają leczenie skojarzone, które może być stosowane sekwencyjnie lub od samego początku terapii, za wartościową opcję w leczeniu choroby [6]. Zaletą terapii skojarzonej jest jej jednoczesne ukierunkowanie na trzy oddzielne szlaki zaangażowane w postęp choroby: prostacyklinowy (prostanoidy), endoteliny (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs) [6].

Zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią w praktyce klinicznej, a także w randomizowanych badaniach eksperymentalnych. Do początkowej monoterapii jest dodawany drugi lek, a potem trzeci w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub pogorszenia [6]. Z kolei stosowanie terapii skojarzonej od początku leczenia TNP jest postępowaniem analogicznym jak w innych chorobach, w których występuje wysoka śmiertelność (choroby nowotworowe oraz ciężkie choroby sercowo-naczyniowe takie jak niewydolność serca czy nadciśnienie złośliwe) [6]. Zalecenia Wytycznych ESC/ERS [6] dotyczące początkowej terapii łączonej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupy 1) dla klas czynnościowych III oraz IV wymieniają wprost terapię trójlekową bosentan + sildenafil + epoprostenol *i.v.* (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych C na podstawie dowodów naukowych z publikacji Sitbon 2014 [46]).



## 2. Terapia trójlekowa jest standardową opcją terapeutyczną w leczeniu TNP stosowaną w praktyce klinicznej na całym świecie

Analiza dostępnych publikacji, w których raportowano stosowane schematy leczenia w TNP wyraźnie wskazuje na dostępność i wykorzystywanie w praktyce klinicznej terapii złożonej jednocześnie z prostacykliną (PGI<sub>2</sub>), ERA oraz inhibitora PDE-5 w takich krajach jak Czechy, Grecja, Irlandia, Japonia, Niemcy, Stany Zjednoczone, Szwajcaria czy Wielka Brytania. W tabeli poniżej zaprezentowano zidentyfikowane badania na podstawie których istnieje możliwość oszacowania odsetka pacjentów leczonych terapią trójlekową, wraz z krótką charakterystyką populacji występujących w omawianych próbach klinicznych.

Tabela 1. Odsetki pacjentów leczonych terapią trójlekową PGI<sub>2</sub>+PDE-5i+ERA

Publikacja	Charakterystyka populacji				Odsetek leczonych terapią trójlekową (PDE-5i + ERA + PGI <sub>2</sub> )
	Kraj/rejestr/ośrodek	Liczba pacjentów	Okres (lata)	Typ populacji	
Karyofyllis 2009 [21]	Grecja ( <i>Onassis Cardiac Surgery Centre</i> )	69	1993-2007	<i>prevalent</i>	9%
Wilkins 2010 [54]	Niemcy (10 ośrodków szpitalnych)	118	2004-2006	<i>prevalent ("first documented outpatient visit at the hospital within 15 months")</i>	6%
				<i>prevalent ("last documented outpatient visit at the hospital within 15 months")</i>	8%
Ling 2012 [29]	Wielka Brytania, Irlandia (rejestr)	482	2001-2009	<i>prevalent</i>	6%
McGoon 2012 [31]	USA (rejestr REVEAL)	2 484	2006-2007	<i>prevalent (w momencie włączenia do rejestru)</i>	9%
Jansa 2014 [20]	Czechy (rejestr krajowy)	91	2007	<i>incident</i>	0%
		100	2000-2007	<i>prevalent</i>	2%
Mueller-Mottet 2015 [34]	Szwajcaria (rejestr krajowy)	517	1998-2012	<i>incident ("therapy started within 3 months")</i>	3%
				<i>prevalent („maximal therapy“)</i>	14%
Ogawa 2014 [39]	Japonia ( <i>National Hospital Organization Okayama Medical Center</i> )	56	1998-2012	<i>mieszana (baseline)</i>	39%
Badesch 2010 [3]	USA (rejestr REVEAL)	2 438	2006-2007	<i>mieszana (w momencie włączenia do rejestru)</i>	7,4% ERA 7,5% PDE-5i 1,9% EPO 3,0% ILO 2,9% TRE
				<i>mieszana, wyłącznie NYHA FC IV (w momencie włączenia do rejestru)</i>	12,9% ERA 12,9% PDE-5i 4,8% EPO 3,2% ILO 4,8% TRE

Należy podkreślić, że zaprezentowane w tabeli dane obejmują lata 1993-2012, a zatem okres czasowo odległy od roku bieżącego (2016). Mimo iż terapia trójlekowa od dawna jest już standardową opcją terapeutyczną w wymienionych powyżej krajach, w warunkach polskich dostęp do niej jest wciąż prawnie niemożliwy, ze względu na brzmienie zapisów programów lekowych dla TNP, wykluczających stosowanie trzech leków jednocześnie. [26, 27]

Tymczasem jedynym kryterium decydującym o wyborze stosowanego schematu leczenia powinna być decyzja lekarza prowadzącego podejmowana w oparciu o stan pacjenta i wskazania kliniczne. W publikacji Borrie 2011 [6] zaprezentowano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2008-2009 w grupie 26 ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu TNP w Kanadzie. Procentowy rozkład odpowiedzi na

pytanie dotyczące schematów stosowanych po zamianie terapii kombinowanej z udziałem substancji podawanych drogą doustną na terapię z udziałem prostacykliny ("When patients on oral combination therapy are transitioned to prostacyclin therapy do you routinely continue or discontinue both oral agents?") kształtował się następująco:

- „Continue both” 43% [kontynuacja podawania obu substancji stosowanych przed rozpoczęciem leczenia prostacykliną, tj. rozpoczęcie terapii trójlekowej],
- „Discontinue one” 50% [duoterapia lekiem podawanym doustnie i prostacykliną],
- „Discontinue both” 7% [monoterapia prostacykliną].

Biorąc pod uwagę zacytowane odpowiedzi, stosowanie terapii trójlekowej zostało uznane przez ekspertów klinicznych za standardowe postępowanie terapeutyczne w grupie pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie.

Analiza rodzajów schematów leczenia TNP zawierających epoprostenol stosowanych u pacjentów włączonych do francuskiego rejestru TNP w latach 2006 – 2010 została zaprezentowana w badaniu obserwacyjnym Bergot 2014 [5]. W momencie rozpoczęcia obserwacji ogółem 78 chorych zostało przydzielonych do trzech grup:

- *Treatment-naïve – epoprostenol monotherapy* (pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni i rozpoczęli leczenie TNP epoprostenolem w monoterapii),
- *Treatment-naïve – combination therapy* (pacjenci, którzy wcześniej nie byli leczeni i rozpoczęli leczenie TNP terapią kombinowaną zawierającą epoprostenol),
- *Non-naïve* – pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali terapię ze schematami leczenia nie zawierającymi epoprostenolu, a obecnie rozpoczynają terapię zawierającą epoprostenol.

Na zakończenie okresu obserwacji (mediana *follow-up* wyniosła 24 miesiące) w poszczególnych grupach odsetki pacjentów stosujących terapię trójlekową (epoprostenol + ERA+ PDE-5i) kształtowały się następująco: *Treatment-naïve – epoprostenol monotherapy* 47%, *Treatment-naïve – combination therapy* 85%, *Non-naïve* 80% (cała kohorta obserwowana: 74%; analiza obejmuje wyłącznie żyjących chorych).

Pacjenci wymagający leczenia terapią swoistą trójlekową w Polsce [redacted] pozostają w fazie przedłużonej badań klinicznych (na przykład badania [redacted]) [redacted]

#### **4. Brak wysokiej jakości prospektywnych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej wynika z charakterystyki populacji z tętniczym nadciśnieniem płucnym kwalifikującej się do skorzystania z takiej formy leczenia**

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką zgodnie z przyjętymi w Wytycznych AOTMiT [2] kryteriami zachorowalność chorób rzadkich nie przekracza 5 przypadków na 10 000 tysięcy mieszkańców), w związku z czym przy projektowaniu badań klinicznych podstawową trudnością jest znalezienie odpowiednio dużej próby pacjentów, która zapewniłaby możliwość zidentyfikowania różnic istotnych statystycznie pomiędzy różnymi schematami leczenia dla ocenianych punktów końcowych.

Co więcej, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie refundacyjne, zawężające możliwość stosowania terapii trójlekowej do grupy pacjentów pozostających w IV. klasie czynnościowej WHO, wielkość populacji docelowej ulega znaczącemu zawężeniu. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki chorych zakwalifikowanych do FC IV WHO w odnalezionych badaniach obserwacyjnych.

**Tabela 2. Odsetki pacjentów w IV klasie czynnościowej WHO**

Publikacja	Kraj/rejestr/ośrodek	Liczba pacjentów	Typ populacji	Odsetek pacjentów w FC IV WHO
Jansa 2014 [20]	Czechy (rejestr krajowy)	91	<i>incident</i>	3,3%
Karyofilis 2009 [21]	Grecja (Onassis Cardiac Surgery Centre)	69	<i>incident</i>	7,2%
Escribano-Subias 2012 [13]	REHAP (Hiszpania, rejestr krajowy)	866	<i>incident</i>	11,0%
Farber 2015 [14]	REVEAL (USA, rejestr; 2006-2009)	710	<i>incident</i>	13,5%
Olsson 2014 [40]	COMPERA (41 ośrodków, 7 państw [Niemcy, Belgia, Holandia, Włochy, Austria, Szwajcaria, Wielka Brytania])	1 283	<i>incident (baseline)</i>	13,6%
Lee 2012 [28]	Szkocja (Scottish Pulmonary Vascular Unit)	182	<i>incident</i>	14,3%
Hoepfer 2013 [18]	COMPERA (41 ośrodków, 7 państw [Niemcy, Belgia, Holandia, Włochy, Austria, Szwajcaria, Wielka Brytania])	587	<i>incident (baseline)</i>	15,7%
Ling 2012 [29]	Wielka Brytania, Irlandia (rejestr)	456	<i>incident (baseline)</i>	17,5%
Small 2014 [47]	USA, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania	442	<i>mieszana</i>	2,9%
Badesch 2010 [3]	REVEAL (USA, rejestr)	2 304	<i>mieszana (at enrollment)</i>	5,6%
Wilkins 2010 [54]	Niemcy (10 ośrodków szpitalnych)	142	<i>mieszana (at time point of enrolment)</i>	6,3%
McGoon 2012 [31]	REVEAL (USA, rejestr)	1 831	<i>mieszana (at the time of diagnostic RHC)</i>	12,3%
Ogawa 2014 [39]	Japonia (National Hospital Organization Okayama Medical Center)	56	<i>mieszana (baseline)</i>	32,1%
Jansa 2014 [20]	Czechy (rejestr krajowy)	100	<i>prevalent</i>	2,0%
Farber 2015 [14]	REVEAL (USA, rejestr; 2006-2009)	2 039	<i>prevalent</i>	4,6%
Mueller-Mottet 2015 [34]	Szwajcaria (rejestr krajowy)	450	<i>prevalent</i>	17,1%

Nie należy oczekiwać, że wraz z projektowaniem badań klinicznych obserwowana populacja zostanie ograniczona wyłącznie do pacjentów będących w najcięższym stadium choroby (grupa ta stanowi jedynie od 2,0% do 32,1% chorych z TNP). Oznacza to, że nawet w przypadku opublikowania wyników nowych prospektywnych badań randomizowanych porównujących terapię trójlekową z innymi, obecnie stosowanymi schematami leczenia (co być może nastąpi w przyszłości), charakterystyka pacjentów z prób klinicznych nie będzie prawdopodobnie spójna z charakterystyką populacji wskazaną we wniosku refundacyjnym.

**5. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego wnioskowanej interwencji z technologiami alternatywnymi wynika również z braku wysokiej jakości prospektywnych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów**

Do analizy efektywności klinicznej [30] włączono jedynie dwie prospektywne próby kliniczne oceniające efektywność komparatorów (epoprostenol+sildenafil oraz treprostynil+sildenafil), w których ponad 50% pacjentów w momencie rozpoczęcia obserwacji było w III klasie czynnościowej WHO.



### 1.1.5.1. Wybór techniki analitycznej

Biorąc pod uwagę brak porównania bezpośredniego i pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami oraz heterogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [30] analizę ekonomiczną należałoby ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów, zgodnie z Wytycznymi HTA [2]. Jednakże ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [50], analiza ekonomiczna powinna zwracać także oszacowania ilorazów kosztu i wyników zdrowotnych wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) dla interwencji i komparatora [45]. Aby wyznaczyć QALY konieczne było uwzględnienie między innymi danych dotyczących śmiertelności pacjentów, oraz użyteczności w zależności od stanu klinicznego chorych i jej zmian w czasie związanych z otrzymywaniem leczenia. W tym celu przeprowadzono modelowanie, z wykorzystaniem prostych modeli decyzyjnych. Z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych [30] założono, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna, co sprowadza podstawowy wynik modelowania do kosztu inkrementalnego technologii oceniana vs technologie alternatywne (liczba QALY pozostaje taka sama dla wszystkich ramion modelu), który również został przedstawiony w bieżącym opracowaniu (zgodnie z Minimalnymi wymaganiami, par. 5. ust.3 [45]).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Ponieważ analiza ekonomiczna wykonana została w formie porównania kosztów (co oznacza, że zmiany parametrów związanych z efektywnością ocenianych interwencji nie będą miały wpływu na wyniki analizy), a kluczowa w modelu kategoria kosztów (koszt substancji leczniczych wyznaczony w oparciu o Komunikat DGL NFZ [36] lub Obwieszczenie Ministra Zdrowia [38]) jest parametrem stałym, nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości (zgodnie z Wytycznymi HTA [2]).

## 1.2. Model decyzyjny: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

Dla populacji pacjentów z IV klasą czynnościową według WHO w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani) modelowanie przeprowadzono w oparciu o dane z badania Sitbon 2014 [46] włączonego do analizy efektywności klinicznej [30].

### 1.2.1. Opis modelu

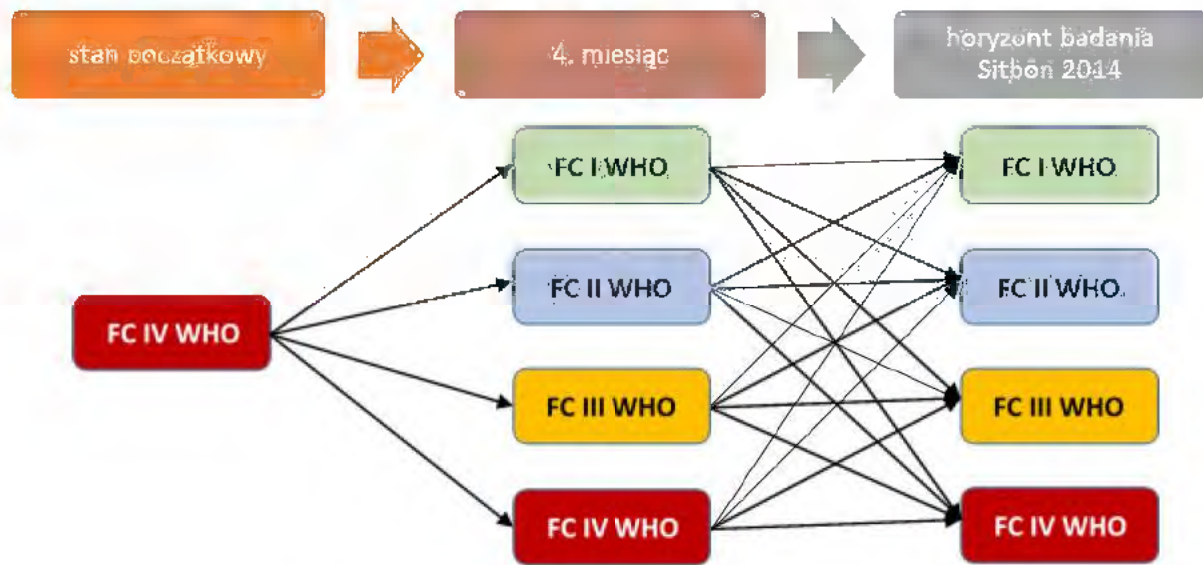
Skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego z wykorzystaniem programu MS Excel 2013, w którym uwzględniono przebieg choroby zgodny z raportowanym w badaniu Sitbon 2014 [46]. W modelu porównano koszty i efekty zdrowotne trójlekowej terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny (EPO+PDE-5i+ERA) oraz terapii epoprostenol+sildenafil (EPO+SIL).

Pacjenci rozpoczynają leczenie będąc w FC IV WHO. Po czterech miesiącach od początku terapii następuje ocena stanu zdrowia, która pozwala na przyporządkowanie chorych do jednej z czterech klas czynnościowych (w przypadku wystąpienia poprawy klinicznej FC I – III WHO, dla braku poprawy pozostanie w FC IV WHO). Kolejna ocena efektów leczenia następuje w 32. miesiącu od rozpoczęcia terapii (średni czas *final follow-up* w badaniu Sitbon 2014 [46]). Pacjenci również mogą znaleźć się w jednej z czterech klas czynnościowych WHO.

Wyodrębnione zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia cztery klasy czynnościowe pozostają jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przeżycia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, nie tylko w chwili rozpoznania, ale również w okresie obserwacji. Pogorszenie klasy czynnościowej jest jednym z najbardziej alarmujących wskaźników progresji choroby [15]. Wraz ze wzrostem klasy czynnościowej spada jakość życia chorych, zatem każdej z klas można przyporządkować różne użyteczności.

Struktura drzewa decyzyjnego została zaprezentowana na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Struktura drzewa decyzyjnego



### 1.2.2. Założenia modelu

Podstawowe założenia modelu przedstawiono w formie listy:

1. Zgodnie z charakterystyką populacji rozpatrywanej w analizie, pacjenci rozpoczynają leczenie będąc w FC IV WHO.
2. Zbiór potencjalnych przejść pomiędzy klasami czynnościowymi WHO nie jest ograniczony (patrz schemat modelu), lecz faktycznie przebieg leczenia i możliwe zmiany klas są zgodne z wynikami badania Sitbon 2014 [46].
3. W modelu nie uwzględniono śmiertelności pacjentów, zgodnie z wynikami badania Sitbon 2014 [46], w którym przeżycie całkowite wyniosło 100%.
4. Czas w którym przeprowadzana jest ocena stanu zdrowia, która pozwala na przyporządkowanie chorych do jednej z czterech klas czynnościowych przyjęto zgodnie z wynikami badania Sitbon 2014 [46].
5. W modelu przyjęto uśrednione odsetki pacjentów przebywających w poszczególnych klasach czynnościowych WHO, biorąc pod uwagę dwa punkty czasowe, w których dokonywano oceny stanu zdrowia (tj. początek leczenia+4. miesiąc oraz 4. miesiąc+32 miesiąc). Pozwoliło to uniknąć przyjmowania wartości z początku danego przedziału czasowego dla całego rozpatrywanego okresu (odpowiednik korekty połowy cyklu w modelach Markowa).
6. Przyjęto brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ramieniem interwencji, a ramionami komparatorów.
7. W modelu uwzględniono koszty substancji leczniczych. Pozostałe kategorie rozpatrywane w drugim modelu (dla populacji pacjentów wcześniej leczonych) dla porównania EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL mają charakter nieróżniący. W arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy te dodatkowe koszty występują w modelu.
8. Terapia farmakologiczna w tętnicznym nadciśnieniu płucnym ma charakter ciągły, co oznacza, że leki przyjmowane są bez przerw. Ze względu na poważny stan kliniczny pacjentów (wyjściowo FC IV WHO) oraz fakt, że leczenie odbywa się w ramach programów lekowych przyjęto 100% *adherence*.

9. W celu oszacowania efektu zdrowotnego każdemu ze stanów zdrowotnych przyporządkowano użyteczności na podstawie publikacji Keogh 2007 [22] (źródło to wykorzystano także w innych analizach ekonomicznych dla TNP [16, 44, 7, 11]).

Technika modelowania została wykorzystana w celu oszacowania liczby zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Ponieważ jakość życia rośnie wraz z przejściem do niższych klas czynnościowych, a stosowane interwencje przyczyniają się do polepszenia stanu zdrowia pacjentów wraz z upływem czasu, wyznaczenie całkowitego QALY nie może ograniczać się do przyjęcia stałej wartości dla całego horyzontu czasowego analizy, a zatem istnieje konieczność zastosowania prostego modelowania.

### 1.2.3. Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy zgodny z horyzontem badania klinicznego Sitbon 2014 [46], tj. 32 miesiące (średni czas do ostatniej wizyty kontrolnej). Ponieważ analiza ekonomiczna ma *de facto* charakter analizy minimalizacji kosztów (patrz rozdział 1.1.5.1), a koszty związane ze stosowaniem poszczególnych schematów w leczeniu TNP są stałe (terapia ma charakter ciągły, a odstawienie leków spowodowałoby pogorszenie stanu klinicznego pacjentów), nie przeprowadzono ekstrapolacji wyników na dłuższy horyzont.

### 1.2.4. Dyskontowanie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [45] przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant z brakiem dyskontowania [2].

### 1.2.5. Parametry modelu

#### 1.2.5.1. Ryzyka zdarzeń

W modelu występują dwa przedziały czasowe, dla których, w oparciu o badanie Sitbon 2014 [46], wyznaczono prawdopodobieństwo przejść pomiędzy klasami czynnościowych WHO:

- Pomędzy początkiem leczenia a miesiącem czwartym,
- Pomędzy miesiącem czwartym a miesiącem trzydziestym drugim.

W analizie przyjęto upraszczające założenie, tożsame z tzw. korektą połowy cyklu, że przejście odbywa się w połowie wymienionych okresów.

Liczbę pacjentów w poszczególnych klasach czynnościowych raportowaną w badaniu Sitbon 2014 [46] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba pacjentów w klasie czynnościowej WHO: dane wejściowe

Czas obserwacji	Liczba pacjentów w klasie czynnościowej WHO			
	FC I WHO	FC II WHO	FC III WHO	FC IV WHO
<i>Baseline</i>	0	0	8	10
<i>Month 4 visit</i>	1	16	1	0
<i>Final follow-up visit</i>	4	14	0	0

Dane źródłowe nie zwierały precyzyjnych informacji dotyczących przejść pomiędzy poszczególnymi klasami (na przykład, zgodnie z przedstawionymi powyżej liczbami pomiędzy początkiem leczenia, a wizytą w czwartym miesiącu obserwacji u jednego pacjenta zaobserwowano znaczną poprawę stanu klinicznego, skutkującą przejściem do FC I WHO, jednakże nie można jednoznacznie stwierdzić, czy w momencie włączenia do badania pacjent ten był w FC WHO III albo IV). Istnieją różne możliwości przejść pomiędzy klasami czynnościowymi WHO, w związku z powyższym, aby wyznaczyć prawdopodobieństwa występujące w modelu, w analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- Wariant 1., preferujący pacjentów z lepszym wyjściowym stanem klinicznym, zakładający iż szansa na polepszenie stanu zdrowia rośnie wraz ze spadkiem klasy czynnościowej WHO (dla podanego przykładu w scenariuszu tym do FC I WHO przejdzie pacjent z FC III WHO, zgodnie z zasadą preferencji),
- Wariant 2., proporcjonalny, w którym ryzyka zmiany klasy czynnościowej są niezależne od dotychczasowego przebiegu choroby (dla podanego przykładu, w scenariuszu tym prawdopodobieństwo przejścia do FC I WHO zostanie wyznaczone zgodnie z proporcjami liczby chorych w poszczególnych wyjściowych FC do całkowitej liczby chorych, zatem szansa, że będzie to pacjent z FC III WHO wyniesie 8/18, tj. 44%).

W analizie podstawowej przyjęto wariant 1., natomiast scenariusz proporcjonalny testowano w analizie wrażliwości.

Zestawienie uwzględnionych w modelu ryzyk przejść pomiędzy poszczególnymi klasami czynnościowymi WHO zaprezentowano poniżej.

**Tabela 4. Prawdopodobieństwa zmiany stanu zdrowia w modelu decyzyjnym**

FC wyjściowa	FC docelowa			
	FC I WHO	FC II WHO	FC III WHO	FC IV WHO
<b>Wariant 1., preferujący pacjentów z lepszym wyjściowym stanem klinicznym</b>				
Początek leczenia -> wizyta w 4. miesiącu				
FC I WHO	0	0	0	0
FC II WHO	0	0	0	0
FC III WHO	0,125	0,875	0	0
FC IV WHO	0	0,9	0,1	0
Wizyta w 4. Miesiącu -> wizyta w 32. miesiącu				
FC I WHO	1	0	0	0
FC II WHO	0,1875	0,8125	0	0
FC III WHO	0	1	0	0
FC IV WHO	0	0	0	0
<b>Wariant 2., proporcjonalny</b>				
Początek leczenia -> wizyta w 4. miesiącu				
FC I WHO	0	0	0	0
FC II WHO	0	0	0	0
FC III WHO	0,056	0,889	0,056	0,056
FC IV WHO	0,056	0,889	0,056	0,056



FC wyjściowa	FC docelowa			
	FC I WHO	FC II WHO	FC III WHO	FC IV WHO
Wizyta w 4. Miesiącu -> wizyta w 32. miesiącu				
FC I WHO	0,222	0,778	0	0
FC II WHO	0,222	0,778	0	0
FC III WHO	0,222	0,778	0	0
FC IV WHO	0	0	0	0

#### 1.2.5.1. Dane dotyczące kosztów

Opis parametrów kosztowych modelu został przedstawiony w części analizy dedykowanej modelowaniu przebiegu choroby w populacji pacjentów wcześniej leczonych (rozdział 1.3.5.2).

#### 1.2.5.2. Użyteczności

Opis użyteczności wykorzystanych w modelu został przedstawiony w części analizy dedykowanej modelowaniu przebiegu choroby w populacji pacjentów wcześniej leczonych (rozdział 1.3.5.2).

#### 1.2.6. Walidacja

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.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 2.1). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających powyższe kryterium.

W rozdziale Dyskusja wyników porównano śmiertelność występującą w modelu ze śmiertelnością raportowaną w retrospektywnych badaniach przedstawiających wyniki dla populacji chorych włączonych do rejestrów tętniczego nadciśnienia płucnego, co stanowi walidację zewnętrzną modelu.

### 1.3. Model decyzyjny: populacja pacjentów wcześniej leczonych

Dla populacji pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO wraz z koniecznością zmiany stosowanego dotychczas leczenia dane raportowane we włączonych do analizy efektywności klinicznej badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii trójlekowej nie były wystarczające, aby przeprowadzić modelowanie. Powody wykluczenia poszczególnych publikacji zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Zestawienie przejść pomiędzy stanami modelu**

Publikacja	Ograniczenia
Bergot 2014 [5]	Niekompletne dane (prawdopodobieństwa zmiany stanu klinicznego podane tylko dla okresu od włączenia do pierwszej oceny, średnio po czterech miesiącach)
Chin 2014 [8]	Brak danych pozwalających na wyznaczenie prawdopodobieństw przejść do klas funkcjonalnych I i II WHO
Conficoni 2012 [10]	Brak danych (abstrakt)
Ogawa 2014 [39]	Rezultaty zaprezentowane dla całej kohorty badanych (terapię trójlekową otrzymywało 39,3% pacjentów); Średnia dawka epoprostenolu (79,6 ng/kg/min) istotnie wyższa niż docelowa dawka w warunkach polskich (zgodnie ze wskazaniem eksperta klinicznego 20 ng/kg/min)

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę przyjęte założenie, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna, zdecydowano się wykorzystać dane pochodzące z analiz ekonomicznych, w których rozpatrywano opłacalność innych interwencji stosowanych w leczeniu TNP. Ewentualna niespójność danych odnoszących się do prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi klasami funkcjonalnymi z faktycznymi ryzykami zmiany stanu klinicznego w populacji docelowej rozpatrywanej w analizie może mieć wpływ wyłącznie na zawyżenie bądź zaniżenie efektu klinicznego, który pozostaje taki sam dla ramienia interwencji i komparatorów, a zatem nie ma wpływu na podstawowy wynik modelu, tj. koszt inkrementalny.

W modelowaniu oparto się na danych pochodzących z publikacji Garin 2009 [16], w której przedstawiono założenia, dane i rezultaty analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla ośmiu interwencji stosowanych w leczeniu TNP. W analizie podstawowej przyjęto prawdopodobieństwa przejść dla epoprostenolu, natomiast w celu walidacji modelu, aby zbadać wpływ przyjęcia odmiennych danych klinicznych na wyniki, wykorzystano ryzyka dla ramienia treprostynilu. Dodatkowo przetestowano także implementację modelu opartego na danych z innej analizy ekonomicznej – Roman 2012 [44].

### 1.3.1. Opis modelu

Skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu MS Excel 2013, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci. W modelu przeprowadzono następujące porównania:

- Trójlekowa terapia skojarzona epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny (EPO+PDE-5i+ERA) vs terapia epoprostenol+sildenafil (EPO+SIL),
- Terapia EPO+PDE-5i+ERA vs terapia treprostynil+sildenafil (TRE+SIL).

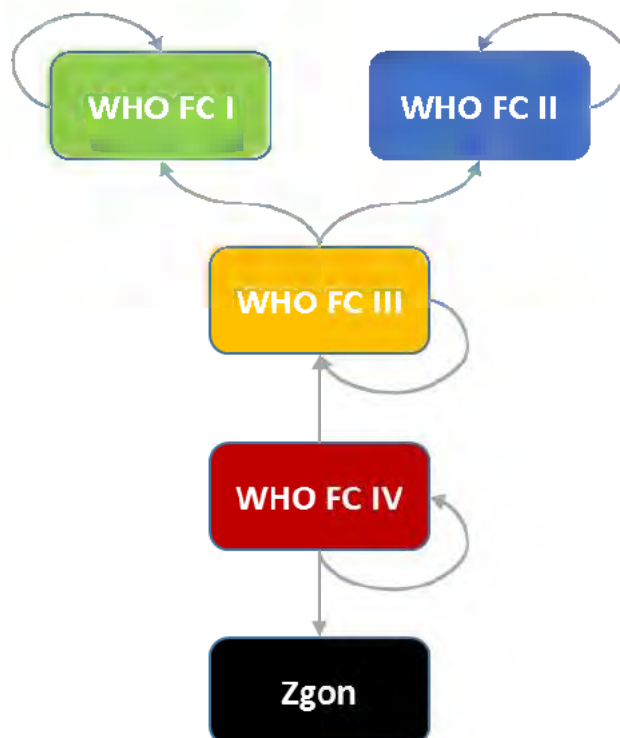
Model Markowa uwzględnia stany zdrowia związane z modelowanym przebiegiem choroby, określając rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami, w kolejnych wyodrębnionych przedziałach czasowych (zdefiniowanych długością cyklu modelu) i przyporządkowuje im koszty oraz efekty zdrowotne. W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w obecnym lub przejść do innych stanów zdrowia.

Stany zdrowotne zostały wyodrębnione zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia wyróżniającą cztery klasy czynnościowe, pozostające jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przeżycia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, nie tylko w chwili rozpoznania, ale również w okresie obserwacji. Pogorszenie klasy czynnościowej jest jednym z najbardziej alarmujących wskaźników progresji choroby [15]. Piątym stanem uwzględnionym w modelu jest Zgon.

Struktura modelu Markowa została zaprezentowana na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Struktura modelu Markowa



### 1.3.2. Założenia modelu

Podstawowe założenia modelu przedstawiono w formie listy:

1. Zgodnie z charakterystyką populacji rozpatrywanej w analizie, stanem wyjściowym modelu jest FC IV WHO.
2. Zbiór możliwych przejść pomiędzy stanami przyjęto zgodnie z modelem opisanym w analizie ekonomicznej Garin 2009 [16].
3. W stanie FC IV WHO możliwe są: brak poprawy klinicznej (oznaczająca pozostanie w tym stanie w kolejnym cyklu), polepszenie stanu zdrowia skutkujące przejściem do FC III WHO, lub zgon.
4. W stanie FC III WHO możliwe są: brak poprawy klinicznej (oznaczająca pozostanie w tym stanie w kolejnym cyklu) lub polepszenie stanu zdrowia skutkujące przejściem do jednej z niższych klas czynnościowych.
5. W momencie przejścia do stanów FC I WHO, FC II WHO oraz Zgon pacjent pozostaje w tych stanach do końca horyzontu czasowego analizy (stany absorbujące).
6. Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące zgodnie z modelem opisanym w analizie ekonomicznej Garin 2009 [16], co pozostaje w zgodzie z częstotliwością badań kontrolnych przeprowadzanych w ramach programów lekowych dla TNP (badania nieinwazyjne, w tym ocena klasy czynnościowej wykonywane są co 3-6 miesięcy [26, 27]).
7. Zastosowano korektę połowy cyklu (w celu uwzględnienia faktu, iż pacjent wchodzi i opuszcza poszczególne stany zdrowotne średnio w połowie każdego cyklu).
8. Przyjęto brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ramieniem interwencji, a ramionami komparatorów.

9. Zgodnie z właściwościami klasycznego modelu Markowa, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami są stałe w czasie.
10. W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty substancji leczniczych oraz koszty różniące związane z hospitalizacją przy rozpoczęciu leczenia, dostosowania dawki leków, założeniu cewnika do podania epoprostenolu, a także związaną z leczeniem działań niepożądanych, w tym posocznicy.
11. Terapia farmakologiczna w tętnicznym nadciśnieniu płucnym ma charakter ciągły, co oznacza, że leki przyjmowane są bez przerw. Ze względu na poważny stan kliniczny pacjentów (wyjściowo FC IV WHO) oraz fakt, że leczenie odbywa się w ramach programów lekowych przyjęto 100% *adherence*.
12. W celu oszacowania efektu zdrowotnego każdemu ze stanów zdrowotnych przyporządkowano użyteczności na podstawie publikacji Keogh 2007 [22] (źródło to wykorzystano także w analizie ekonomicznej Garin 2009 [16]).

Technika modelowania została wykorzystana w celu oszacowania liczby zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Ponieważ jakość życia rośnie wraz z przejściem do niższych klas czynnościowych, a stosowane interwencje przyczyniają się do polepszenia stanu zdrowia pacjentów wraz z upływem czasu, wyznaczenie całkowitego QALY nie może ograniczać się do przyjęcia stałej wartości dla całego horyzontu czasowego analizy, a zatem istnieje konieczność zastosowania prostego modelowania.

### 1.3.3. Horyzont czasowy

Ponieważ analiza ekonomiczna ma *de facto* charakter analizy minimalizacji kosztów (patrz rozdział 1.1.5.1), a koszty związane ze stosowaniem poszczególnych schematów w leczeniu TNP są stałe (terapia ma charakter ciągły, a odstawienie leków spowodowałoby pogorszenie stanu klinicznego pacjentów), zgodnie z Wytycznymi HTA [2] przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego, wynoszącą 1 rok.

### 1.3.4. Dyskontowanie

Biorąc pod uwagę fakt, że horyzont czasowy analizy ekonomicznej wynosi 1 rok dyskontowanie nie zostało uwzględnione, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [45].

### 1.3.5. Parametry modelu

#### 1.3.5.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami

Wykorzystano dane przyjęte w analizie ekonomicznej Garin 2009 [16] dla ramienia epoprostenolu (z tabeli numer 4), które zostały oszacowane na podstawie publikacji Barst 1996 [4], badającej populację pozostającą w FC III lub IV WHO pomimo otrzymywania aktywnej terapii. Zestawienie uwzględnionych w modelu ryzyk przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zaprezentowano poniżej.

Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść – analiza podstawowa

Stan wyjściowy	Stan docelowy				
	FC I WHO	FC II WHO	FC III WHO	FC IV WHO	Zgon
FC I WHO	1	0	0	0	0
FC II WHO	0	1	0	0	0

Stan wyjściowy	Stan docelowy				
	FC I WHO	FC II WHO	FC III WHO	FC IV WHO	Zgon
FC III WHO	0,03	0,51	0,46	0	0
FC IV WHO	0	0	0,46	0,48	0,06

W analizie wrażliwości w celu zbadania wpływu przyjęcia odmiennych danych klinicznych na wyniki, wykorzystano:

- Dane z analizy ekonomicznej Garin 2009 [16] dla ramienia treprostynilu (tabela numer 4),
- Dane z analizy ekonomicznej Roman 2012 [44] dla ramienia epoprostenolu (tabela numer 1),
- Dane z analizy ekonomicznej Roman 2012 [44] dla ramienia treprostynilu (tabela numer 1).

Alternatywne ryzyka zdarzeń zaprezentowano poniżej.

**Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść – analiza wrażliwości**

Stan wyjściowy	Stan docelowy				
	FC I WHO	FC II WHO	FC III WHO	FC IV WHO	Zgon
Garin 2009 [16] treprostynil					
FC I WHO	1	0	0	0	0
FC II WHO	0	1	0	0	0
FC III WHO	0,013	0,321	0,565	0,088	0,013
FC IV WHO	0	0,015	0,356	0,615	0,014
Roman 2012 [44] epoprostenol					
FC I WHO	1	0	0	0	0
FC II WHO	0	1	0	0	0
FC III WHO	0,02	0,36	0,62	0	0
FC IV WHO	0	0	0,33	0,6	0,07
Roman 2012 [44] treprostynil					
FC I WHO	1	0	0	0	0
FC II WHO	0	1	0	0	0
FC III WHO	0,091 <sup>1</sup>	0,200 <sup>1</sup>	0,602 <sup>1</sup>	0,094 <sup>1</sup>	0,014 <sup>1</sup>
FC IV WHO	0	0,01	0,242	0,731	0,017

<sup>1</sup>suma w publikacji Roman 2012 [44] wynosi 1,09 – przeprowadzono adjustację w celu uzyskania sumy równej 1.

Przyjęcie danych z publikacji Roman 2012 [44] wiązało się z koniecznością modyfikacji struktury modelu. Zakres zmian został omówiony w Załączniku 2.2

### 1.3.5.2. Dane dotyczące kosztów

Bieżący rozdział zawiera prezentację danych, które są wspólne dla obu modeli wykorzystanych w analizie ekonomicznej (dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów, jak i wcześniej leczonych; jedyne różnice spowodowane są występowaniem w modelu odnoszącym się do populacji wcześniej leczonych kosztów związanych z terapią treprostynilem).

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

Oszacowano następujące kategorie kosztów:

- Koszty epoprostenolu,
- Koszty innych substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce,
- Koszty hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu,
- Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia oraz dostosowaniem dawki leków (epoprostenol, treprostynil),
- Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych (epoprostenol, treprostynil),
- Koszty leczenia posocznicy (epoprostenol).

Następujące kategorie kosztów, ze względu na charakter nieróżniący, nie zostały zawarte w kalkulacjach analizy ekonomicznej:

- Koszty kwalifikacji chorych, diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych dla TNP (stała wartość ryczałtowa równa dla obu programów lekowych),
- Koszty transplantacji płuc (ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego: terapia EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL lub TRE+SIL [30] brak jest wystarczających dowodów naukowych, na podstawie których możnaby przyjąć, że stosowanie którejkolwiek z rozpatrywanych terapii istotnie redukuje w stosunku do pozostałych prawdopodobieństwo pozostania w grupie wysokiego ryzyka, tj. FC IV WHO, pomimo stosowanego leczenia, co kwalifikuje pacjentów do otrzymania przeszczepu, dlatego, podobnie jak w przypadku efektów zdrowotnych, w analizie przyjęto brak różnic pomiędzy interwencją a komparatorem).

W analizie nie uwzględniono także kosztów rozcieńczalnika stosowanego przy terapii epoprostenolem (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [38] produkty lecznicze zawierające rozpuszczalnik do sporządzenia leków parenteralnych nie znajdują się na liście leków refundowanych),

### **Koszty epoprostenolu**

Koszty epoprostenolu zostały oszacowane na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy, który udostępnił zapisy decyzji refundacyjnej z dnia 6. lutego 2017 roku, obowiązującej od 1. marca 2017 roku, dla produktów leczniczych Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg oraz Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty jednostkowe opakowań produktów zawierających epoprostenol, zgodnie z decyzją refundacyjną obowiązującą od 1. marca 2017 roku, (kalkulacja dziennego kosztu terapii znajduje się w Załączniku 2.4).

Tabela 8. Koszt jednostkowy produktu Veletri: Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 marca 2017 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol.a 0,5 mg	172,80	181,44	181,44	bezpłatny
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fiol.a 1,5 mg	518,40	544,32	544,32	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem (podstawowy) oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

### Koszty innych substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych dla tętniczego nadciśnienia płucnego

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w programach lekowych w leczeniu TNP oszacowano w oparciu o aktualny komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2016-10.2016 [36], co pozwoliło uwzględnić w analizie istniejące instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL. Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono wariant, w którym koszty obliczono opierając się na aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [38]. Wykorzystane źródła danych zaprezentowano w bieżącym rozdziale, natomiast tabele, w których przedstawione zostały kalkulacje dziennego kosztu terapii poszczególnymi substancjami znajdują się w Załącznikach 2.3 oraz 2.4.

Tabela 10. Komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2016-10.2016: dane źródłowe wykorzystane w analizie

Substancja	Produkt leczniczy	Kod EAN	ilość wydanego leku	kwota refundacji
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg 56 tabl.	5909991102807	1,00	323,75
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg 56 tabl.	5909991102869	361,95	589 567,56
Bosentanum	Bosentan Celon, tabl. powł., 125 mg 56 tabl.	5909991103330	80,52	101 984,59
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg 56 tabl.	5909991100063	474,00	451 438,40
Bosentanum	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g 56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	7640161080027	2 007,76	6 129 277,98
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 5 mg 30 tabl.	5909990643165	64,00	559 653,30



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna*

Substancja	Produkt leczniczy	Kod EAN	ilość wydanego leku	kwota refundacji
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 10 mg 30 tabl.	5909990643189	81,00	738 826,65
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg 30 tabl.	7640111931133	795,00	8 843 325,48
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg 90 szt.	5909990423040	4 487,62	7 073 715,82
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml 32,27 g (but.)	5909990967780	51,00	50 739,70
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046805	79,85	525 984,42
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046850	545,60	9 021 573,39
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046867	918,00	30 348 029,46
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046874	0,00	0,00
Epoprostenol <sup>1</sup>	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg 1 fiol.a 0,5 mg	5909991089085	1 035,00	116 419,00
Epoprostenol <sup>1</sup>	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg 1 fiol.a 1,5 mg	5909991089092	10 259,00	3 462 088,61

**Tabela 11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r.: dane źródłowe wykorzystane w analizie**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	8 965,08	9 413,33	9 413,33	bezpłatny
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	17 930,16	18 826,67	18 826,67	bezpłatny
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	1 443,96	1 516,16	1 516,16	bezpłatny
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	2 887,92	3 032,32	3 032,32	bezpłatny
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	2 887,92	3 032,32	3 032,32	bezpłatny
Bosentanum	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	3 078,00	3 231,90	3 032,32	bezpłatny
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	10 596,96	11 126,81	11 126,81	bezpłatny
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	1 522,80	1 598,94	1 598,94	bezpłatny
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	947,52	994,90	994,90	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	11 318,40	11 884,32	10 611,97	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	25 266,60	26 529,93	26 529,93	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	44 487,36	46 711,73	46 711,73	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	85 808,16	90 098,57	90 098,57	bezpłatny

Wielość dawek dziennych substancji uwzględnionych w analizie przyjęto zgodnie z zapisami obowiązujących programów lekowych oraz zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych (jeśli w programach odwoływano się do tych dokumentów). W przypadku epoprostenolu oraz treprostynilu zarówno program lekowy jak i Charakterystyki produktów leczniczych nie podają informacji o zalecanej dawce dziennej (w



przypadku treprostynilu zamieszczono informacje o średniej dawka podawanej pacjentom w próbach klinicznych [42]), w związku z czym w analizie podstawowej parametr ten oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie pacjentów leczonych epoprostenolem oraz treprostynilem, a także liczbie zrefundowanych jednostek analizowanych substancji czynnych w okresie 01.-06.2016 (dane źródłowe pochodzące ze Sprawozdania NFZ za II kwartał 2016 r. [37] oraz opis kalkulacji średniej dawki przedstawiono w Załączniku 2.5).

W tabeli poniżej zestawiono dawki dzienne substancji czynnych przyjęte w analizie.

**Tabela 12. Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP**

Substancja	Wielkość dawki dziennej	
	Liczba mg	Źródło
ambrisentan	10	Program lekowy [26], ChPL [53] <sup>1</sup>
bosentan	250	Program lekowy [26], ChPL [48]
epoprostenol	1,87	Dane NFZ [37]
macytentan	10	Program lekowy [27], ChPL [41]
sildenafil	60	Program lekowy [27], ChPL [43]
treprostynil	2,58	Dane NFZ [37]

<sup>1</sup> przyjęto wyższą dawkę (10 mg) występującą w ChPL [53]

Wielkość dawki dziennej dla epoprostenolu przyjęta w analizie podstawowej jest zbieżna z opinią eksperta klinicznego, [REDACTED]

[REDACTED]. Wartości oszacowane na podstawie danych NFZ uwzględniają realne zużycie zasobów, tj. obejmują również pacjentów rozpoczynających terapię, którzy zaczynają leczenie epoprostenolem od niższych dawek, a także tych z niższą maksymalną tolerowaną dawką substancji.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano alternatywne wielkości dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu:

- 2,72 mg (EPO) i 2,24 (TRE) (źródło: analiza ekonomiczna Einarson 2005 [12]) dawka epoprostenolu większa od dawki treprostynilu,
- 2,50 mg (EPO oraz TRE) (źródło: analiza ekonomiczna Narine 2005 [35]) – zrównanie dawek epoprostenolu i treprostynilu,
- [REDACTED] 3,63 mg (TRE, źródło: Charakterystyka produktu leczniczego [42], średnia dawka podawana pacjentom po 24 miesiącach w próbach klinicznych, 36 ng/kg mc./min, przyjęto średnia masę ciała pacjenta 70 kg) – średnie dawki docelowe obu substancji.

Na podstawie wyznaczonych kosztów jednostkowych leków (patrz koszty epoprostenolu oraz Załącznik 2.3, a także Załącznik 2.4) oraz przyjętych średnich dawek dziennych terapii, obliczono średni koszt za mg uwzględnionych w analizie substancji czynnych refundowanych w ramach programów lekowych TNP oraz średni koszt dawki dziennej tych substancji (przedstawione w tabeli poniżej). W przypadku wpisania na listę leków dostępnych w ramach programu lekowego więcej niż jednego preparatu zawierającego daną substancję czynną, oszacowano średni koszt ważony wielkością sprzedaży raportowaną w komunikacie DGL NFZ [36]. Szczegółowe kalkulacje dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do bieżącej analizy.

**Tabela 13. Koszty jednostkowe substancji czynnych**

Substancja	Wariant z uwzględnieniem RSS (Komunikat DGL NFZ [36])		Wariant bez uwzględnienia RSS (Obwieszczenie MZ [38])	
	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt dawki dziennej [PLN]	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt dawki dziennej [PLN]

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna*

Substancja	Wariant z uwzględnieniem RSS (Komunikat DGL NFZ [36])		Wariant bez uwzględnienia RSS (Obwieszczenie MZ [38])	
	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt dawki dziennej [PLN]	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt dawki dziennej [PLN]
sildenafil	0,88	52,55	0,89	53,30
bosentan	0,36	88,81	0,43	108,30
ambrisentan	38,30	383,03	62,76	627,56
macytentan	37,08	370,79	37,09	370,89
treprostynil	330,60	851,48	482,31	1 242,22
epoprostenol <sup>1</sup>	■	■	362,88	678,59

<sup>1</sup> dla epoprostenolu oszacowania przeprowadzono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy, zgodnie z nową decyzją refundacyjną z dnia 6. lutego 2017 roku obowiązującą od 1. marca 2017, ■

W ramach terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny pacjent będzie mógł otrzymać:

- Jedną z substancji: bosentan, macytentan, ambrisentan (antagoniści receptorów endoteliny),
- Sildenafil (inhibitor fosfodiesterazy typu 5).



W populacji chorych wcześniej leczonych pacjenci nie będą zmieniać dotychczasowo stosowanego antagonisty receptorów endoteliny (na przykład w przypadku zmiany terapii w momencie przejścia do FC IV WHO z SIL+BOS na EPO+SIL+BOS), dlatego udziały w rynku poszczególnych ERA zostały wyznaczone w oparciu o obecną sytuację rynkową - na podstawie danych z prezentacji prof. Kurzyny [0] o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi ERA w roku 2016.

Udziały poszczególnych substancji w całości rynku antagonistów receptorów endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej. Dane źródłowe (liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w 2016 roku w ramach programów lekowych) znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy. Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego 100% chorych otrzyma sildenafil jako inhibitor fosfodiesterazy typu 5.

**Tabela 14. Odsetek pacjentów leczonych w obrębie ERA oraz PDE-5i**

Substancja	Pacjenci nowo zdiagnozowani, FC IV WHO	Pacjenci wcześniej leczeni z pogorszeniem do FC IV WHO
Antagoniści receptorów endoteliny (ERA)		
bosentan	■	■
macytentan	■	■
ambrisentan	■	■

Substancja	Pacjenci nowo zdiagnozowani, FC IV WHO	Pacjenci wcześniej leczeni z pogorszeniem do FC IV WHO
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i)		
sildenafil		100,0%

Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi ERA wykorzystano do oszacowania średniego ważonego udziałami w rynku kosztu składników terapii skojarzonej antagonisty receptorów endoteliny.

**Tabela 15. Średni koszt dzienny terapii ważony udziałami w rynku**

Substancja / klasa leków	Średni dzienny koszt terapii [PLN]	
	Komunikat DGL NFZ [36]	Obwieszczenie MZ [38]
antagonista receptorów endoteliny (ERA): pacjenci nowo zdiagnozowani, FC IV WHO	■	■
antagonista receptorów endoteliny (ERA): pacjenci wcześniej leczeni z pogorszeniem do FC IV WHO	■	■

### Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków oraz z założeniem cewnika do podania epoprostenolu

W niniejszej analizie uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki epoprostenolu oraz treprostynilu. Wykorzystano założenia przyjęte w analizie wpływu na budżet dla produktu Veletri opublikowanej na stronie AOTMiT [52], zgodnie z którymi chory rozpoczynający leczenie przebywa w szpitalu w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego:

- 4,65 dnia w przypadku otrzymywania epoprostenolu
- 1 dzień w przypadku otrzymywania treprostynilu.

Założenie cewnika permanentnego Hickmana do podania epoprostenolu również wykonywane jest w warunkach szpitalnych (wprowadzanie cewników centralnych wykonuje się przy znieczuleniu miejscowym, zwykle w pracowni hemodynamicznej pod kontrolą lampy rentgenowskiej [24]). W bieżącej analizie, korzystając z analizy wpływu na budżet dla produktu Veletri opublikowanej na stronie AOTMiT [52], przyjęto, że zmiana cewnika Hickmana następuje dwa razy w ciągu roku i jest rozliczana w ramach jednodniowej hospitalizacji.

Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków oraz z implantacją cewnika permanentnego przedstawiono poniżej.

**Tabela 16. Koszt jednostkowy hospitalizacji**

Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN] <sup>1</sup>	Koszt jednostkowy [PLN]
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją (5.52.01.0001445)	Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 grudnia 2016 r.[57]	25	52	1 300,00
Hospitalizacja związana z wykonaniem Programu lekowego (5.08.07.0000001)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [55]	9	52	468,00
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem Programu lekowego (5.08.07.0000003)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [55]	9	52	468,00

<sup>1</sup> zgodnie z Informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2016.

Koszty całkowite hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków oraz z implantacją cewnika permanentnego przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Koszt całkowity hospitalizacji

Kategoria kosztów	Liczba dni hospitalizacji	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Uwagi
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: epoprostenol	4,65	468,00	1 708,20	Występuje wyłącznie na początku leczenia, przy rozpoczynaniu terapii
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: treprostynil	1	468,00	468,00	
Hospitalizacja związana implantacją cewnika permanentnego (epoprostenol)	1+1	1 300,00	2 600,00	Dwa razy w roku

### Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych

W celu uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych przyjęto, że odbywa się ono w warunkach szpitalnych. Liczbę dni hospitalizacji dla schematów opartych na epoprostenolu oraz treprostynilu założono na podstawie analiz ekonomicznych Narine 2005 [35] oraz Einarson 2005 [12], w których raportowano liczbę dni ponownych hospitalizacji (*re-hospitalizations*) związanych z leczeniem epoprostenolem oraz treprostynilem (15 dni / rok dla epoprostenolu oraz 10,2 dni / rok dla treprostynilu). Kalkulację kosztów całkowitych hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych

Substancja	Liczba dni hospitalizacji / rok	Koszt jednostkowy [PLN] <sup>1</sup>	Koszt całkowity [PLN]
Epoprostenol	15,0	468,00	6 552,00
Treprostynil	10,2	468,00	4 305,60

<sup>1</sup> przyjęto, że leczenie działań niepożądanych będzie rozliczane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [55]).

### Koszt leczenia posocznicy

Ze względu na drogę podania epoprostenolu (infuzja dożylna we wlewie ciągłym) u pacjentów stosujących tą formę terapii występuje ryzyko posocznicy i innych infekcji związanych z wkłuciem dożylnym [51]. W związku z powyższym w analizie uwzględniono koszty leczenia sepsy. Ryzyko wystąpienia posocznicy oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej Narine 2005 [35] (raportowaną wartość 0,14/pacjento-rok, przetransponowano na roczne prawdopodobieństwo z użyciem wzoru  $p(t)=1-e^{-rt}$ , gdzie  $r=0,14$ , a  $t=1$  (rok), i wynosi ono 0,13). Przyjęto, że rozliczanie pobytu szpitalnego chorych odbywać się będzie w ramach grupy JGP S56 (Posocznica o ciężkim przebiegu). Kalkulację kosztów jednostkowych hospitalizacji związanej z leczeniem posocznicy przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem posocznicy

Świadczenie - grupa JGP	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN] <sup>1</sup>	Koszt jednostkowy [PLN]
Posocznica o ciężkim przebiegu (S56)	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 1/2017/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 2 stycznia 2016 r.[56]	140	52	7 280,00

<sup>1</sup> zgodnie z Informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2016.

### 1.3.5.3. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności odpowiadających uwzględnionym w modelu stanom zdrowotnym przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dokonując wyszukiwań w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, oraz *CRD*. Strategie wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu) szczegółowo



przedstawiono w rozdziale 2.1. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami:

- Kryteria włączenia:
  - Publikacje będące pierwotnym źródłem danych,
  - Populacja pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym,
  - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności).
- 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 wyniku wyszukiwania zidentyfikowano sześć publikacji, które spełniły zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia: Highland 2003 [3], Keogh 2007 [5], Kirsch 2000 [1], McKenna 2008 [2], Meads 2008 [4] oraz Thongsri [6]. Przy wyborze źródła danych do modelu analizowano, czy użyteczności występujące w odnalezionych pracach mogły zostać przyporządkowane stanom zdrowotnym modelu (a zatem klasom czynnościowym WHO od I do IV), a także na stopień zgodności analizowanej populacji z określoną w ramach schematu PICO bieżącej analizy. Ostatecznie w modelu użyteczności zaczerpnięto z publikacji Keogh 2007 [5], która posłużyła także za źródło danych w innych analizach ekonomicznych dla TNP (Garin 2009 [16], Roman 2012 [44], Chen 2009 [7], Coyle 2016 [11]). Poniżej przedstawiono wartości przyjęte w modelu.

**Tabela 20. Użyteczności przyjęte w modelu**

Stan modelu	Użyteczność
FC I WHO	0,73
FC II WHO	0,67
FC III WHO	0,60
FC IV WHO	0,52
Zgon	0,00

### 1.3.6. Walidacja

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.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 2.1). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających powyższe kryterium.

W rozdziale Dyskusja wyników porównano śmiertelność występującą w modelu ze śmiertelnością raportowaną w retrospektywnych badaniach przedstawiających wyniki dla populacji chorych włączonych do rejestrów tętniczego nadciśnienia płucnego, co stanowi walidację zewnętrzną modelu.

#### **1.4. Analiza progowa – zakres oszacowań**

W analizie ekonomicznej, biorąc pod uwagę wyniki analizy efektywności klinicznej [30], przyjęto brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencją a komparatorami. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [45] należy skalkulować cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero. Dodatkowo, ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [50], analiza ekonomiczna powinna zwierać także oszacowania ilorazów kosztu i wyników zdrowotnych wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) dla interwencji i technologii refundowanych w danym wskazaniu [45].

## 1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe parametry modeli wraz z wykorzystanymi źródłami danych.

Tabela 21. Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Opis	Wartość	Zakres zmienności	Źródło
Prawdopodobieństwa przejść	Populacja nowo zdiagnozowanych na podstawie Sitbon 2014 [46] Populacja wcześniej leczonych zgodnie z Garin 2009 [16]	Patrz rozdziały 1.2.5.1.1.3.5.1 oraz 1.3.5.1	Patrz rozdziały 1.2.5.1.1.3.5.1 oraz 1.3.5.1	Sitbon 2014 [46], Garin 2009 [16]
Użyteczności stanu zdrowia	Każdej z klas czynnościowych WHO została przyporządkowana użyteczność	Tabela 20	Nie testowano (analiza minimalizacji kosztów; wprowadzone wyłączenie w celu oszacowania współczynników koszt/efekt)	Keogh 2007 [64]
Koszty substancji stosowanych w programach lekowych TNP	Koszty wszystkich substancji leczniczych występujących w analizie	Załączniki 2.3 oraz 2.4	W analizie przyjęto koszty oszacowane na podstawie Komunikatów DGL NFZ (uwzględniają faktyczne koszty refundacji). Dodatkowo koszty wyznaczone w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Komunikat DGL NFZ [36] Obwieszczenie Ministra Zdrowia [38]
Średnia dawka leków	Epoprostenol i treprostynil – w analizie podstawowej w oparciu o dane NFZ dot. realnej liczby zużytych mg i leczonych pacjentów; w analizie wrażliwości na podstawie danych z literatury oraz opinii eksperta klinicznego Pozostałe substancje czynne zgodnie z ChPL i opisami programów lekowych	Tabela 12	1) 2,72 mg (EPO) i 2,24 (TRE) 2) 2,50 mg (EPO oraz TRE) 3) ██████████ 3,63 mg (TRE)	1) Einarson 2005 [12], 2) Narine 2005 [35] 3) Opinia eksperta + ChPL Remodulin[42]
Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków	Koszt jednostkowy w modelu skorygowany o liczbę dni hospitalizacji	468 PLN	Nie dotyczy	Taryfikatory NFZ [55]
Liczba dni hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków	Oszacowano na podstawie odnalezionej analizy wpływu na budżet	Epoprostenol: 4,65 Treprostynil: 1	Nie testowano	Analiza opublikowana przez AOTMIT [52]
Liczba dni hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu	Koszt jednostkowy w modelu skorygowany o liczbę hospitalizacji w roku	1 300 PLN	Nie dotyczy	Taryfikatory NFZ [5 7]
Liczba hospitalizacji w roku związanych z założeniem cewnika do podania epoprostenolu	Oszacowano na podstawie odnalezionej analizy wpływu na budżet	2	Nie testowano	Analiza opublikowana przez AOTMIT [52]
Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych	Koszt jednostkowy w modelu skorygowany o liczbę dni hospitalizacji	468 PLN	Nie dotyczy	Taryfikatory NFZ [55]
Liczba dni hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych	Ponieważ brak danych, pozwalających na wykonanie porównanie bezpośredniego lub pośredniego	Epoprostenol: 15/rok	Nie testowano	Narine 2005 [35] oraz Einarson 2005 [12]

Parametr	Opis	Wartość	Zakres zmienności	Źródło
	parametrów klinicznych związanych z bezpieczeństwem rozpatrywanych interwencji w analizie przyjęto koszty leczenia działań niepożądanych zgodnie z odnalezionymi analizami ekonomicznymi TNP	Treprostinil: 10,2/rok		
Koszt leczenia posocznicy	Koszt jednostkowy leczenia posocznicy w przypadku otrzymania epoprostenolu; w modelu skorygowany o ryzyko wystąpienia tego powikłania	7 280,00 PLN	Nie dotyczy	Taryfikatory NFZ [56]
Ryzyko wystąpienia posocznicy	Oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej TNP	0,13 / rok	Nie testowano	Narine 2005 [35]
Compliance	W ramach programu lekowego odpowiednia kontrola pacjentów, a także stan kliniczny nie pozwalający na odstawienie leków.	100%	Nie dotyczy	[15]
Stopy dyskontowe	W przypadku, kiedy horyzont czasowy przekracza 1 rok.	5% koszty 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Wytyczne AOTMIT [2]



## 1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Poniżej zestawiono składowe koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Koszty oraz konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla horyzontu czasowego zgodnego z przyjętym w danym modelu (dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu).

### 1.6.1. Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

Tabela 22. Zestawienie kosztów i konsekwencji: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO

Parametr	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA	EPO+SIL
Konsekwencje zdrowotne		
Zyskane lata życia [LYG]		2,67
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]		1,68
Koszty [PLN]		
Koszt leków	██████	██████
Koszt leków bez uwzględnienia RSS	██████	663 286
Koszt hospitalizacji związanych z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki oraz założeniem cewnika permanentnego		7 789
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem działań niepożądanych		16 268
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem posocznicy		2 361

Wyniki modelowania przebiegu choroby wskazały, że dla porównania EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL, stosowanie ocenianych interwencji w horyzoncie 32 miesięcy pozwala na uzyskanie ██████████

Koszt substancji stosowanych w skojarzonej terapii trójlekowej (z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL) wynosi ██████████, podczas gdy leczenie kombinacją epoprostenol+sildenafil indukuje wydatki płatnika publicznego równe ██████████.

### 1.6.2. Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO

Parametr	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA	EPO+SIL	TRE+SIL
Konsekwencje zdrowotne			
Zyskane lata życia [LYG]		██████	
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]		██████	
Koszty [PLN]			
Koszt leków	██████	██████	304 723
Koszt leków bez uwzględnienia RSS	██████	246 700	436 684
Koszt hospitalizacji związanych z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki oraz założeniem cewnika permanentnego	4 308	4 308	468
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem działań niepożądanych	6 552	6 552	4 306
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem posocznicy	951	951	0

Wyniki modelowania przebiegu choroby wskazały, że dla porównania EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL, stosowanie ocenianych interwencji w horyzoncie [REDACTED] (QALY).

Koszt substancji stosowanych w skojarzonej terapii trójlekowej (z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL) wynosi [REDACTED], podczas gdy leczenie kombinacją epoprostenol+sildenafil indukuje wydatki płatnika publicznego równe [REDACTED], a kombinacją treprostynil+sildenafil 304 732 PLN.

## 1.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

### 1.7.1. Analiza podstawowa

Podstawowym wynikiem analizy ekonomicznej jest różnica pomiędzy kosztami (tzw. koszt inkrementalny) stosowania, w ramach programu lekowego, terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny (interwencja) oraz komparatorów. Różnicę kosztów obliczono według następującej standardowej formuły matematycznej:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt całkowity}_{\text{interwencja}} - \text{koszt całkowity}_{\text{komparator}}$$

Wyniki analizy przedstawiono w wariancie uwzględniającym instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL oraz w wariancie, w którym koszty jednostkowe substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla TNP oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia [38].

#### 1.7.1.1. Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

Tabela 24 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej, skalkulowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym wynoszącym 32 miesiące, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL.

**Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO**

Parametr	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA	EPO+SIL
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 PLN [PLN]	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla komparatorów	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej, skalkulowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym wynoszącym 32 miesiące, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO

Parametr	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA	EPO+SIL
Koszt leczenia [PLN]	██████████	663 286
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 PLN [PLN]	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN	
Efekt [QALY]	██████████	██████████
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY]	██████████	395 852
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla komparatorów	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny ██████████

### 1.7.1.2. Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Tabela 24 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej, skalkulowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym wynoszącym 1 rok, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL.

Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO

Parametr	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA	EPO+SIL	TRE+SIL
Koszt całkowity [PLN]	██████████	██████████	309 497
Koszt inkrementalny [PLN]	-	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 PLN [PLN]	-	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN.	Veletri 0,5 mg: ██████████ PLN Veletri 1,5 mg: ██████████ PLN
Efekt [QALY]	██████████	██████████	██████████
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY]	██████████	██████████	566 370
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla komparatorów	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN.		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny ██████████

██████████. Natomiast porównując całkowity koszt terapii EPO+PDE-5i+ERA z leczeniem treprostynil+sildenafil, oceniana interwencja ██████████

W kolejnej tabeli zaprezentowano wyniki analizy ekonomicznej, skalkulowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie czasowym wynoszącym 1 rok, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO

Parametr	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA	EPO+SIL	TRE+SIL
Koszt całkowity [PLN]	██████████	258 511	441 458
Koszt inkrementalny [PLN]	-	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 PLN [PLN]	-	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN. , Adcirca: 994,90 PLN.	Veletri 0,5 mg: ██████████ PLN Veletri 1,5 mg: ██████████ PLN
Efekt [QALY]		██████████	
Współczynnik koszt/efekt {PLN/QALY}	██████████	473 068	807 855
Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla komparatorów		Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN.	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny ██████████ ██████████. Natomiast porównując całkowity koszt terapii EPO+PDE-5i+ERA z leczeniem treprostynil+sildenafil, oceniana interwencja jest ██████████ ██████████.

### 1.7.2. Analiza wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono parametry testowane w ramach analizy wrażliwości wraz z krótkim opisem rozpatrywanych scenariuszy.

Tabela 28. Parametry testowane w analizie wrażliwości

Parametr	Opis
Populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów	
Ryzyka przejść	W analizie podstawowej przyjęto wariant 1., preferujący pacjentów z lepszym wyjściowym stanem klinicznym, a w analizie wrażliwości wariant 2. Proporcjonalny (patrz rozdział 1.2.5.1).
Stopy dyskontowe	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto brak dyskontowania [2].
Horyzont czasowy	W analizie podstawowej przyjęto horyzont zgodny z horyzontem badania klinicznego Sitbon 2014 [46]. W analizie wrażliwości wyniki przedstawiono dla horyzontu rocznego (analogiczna długość jak przyjęta dla populacji pacjentów wcześniej leczonych).
Populacja pacjentów wcześniej leczonych	
Ryzyka przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu	W analizie podstawowej prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie wartości z analizy ekonomicznej Garin 2009 [16] (ramię epoprostenolu). W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty, w którym dane pochodzą z: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ analizy ekonomicznej Garin 2009 [16] (ramię treprostynilu),</li> <li>▪ analizy ekonomicznej Roman 2012 [44] (ramię epoprostenolu),</li> <li>▪ analizy ekonomicznej Roman 2012 [44] (ramię treprostynilu).</li> </ul>
Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu	W analizie podstawowej przyjęto wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie danych NFZ sprawozdawanych dla programów lekowych dla okresu 01.2016-06.2016. W ramach analizy wrażliwości testowano wielkość dawek dziennych na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ publikacji Einarson 2005 [12],</li> <li>▪ publikacji Narine 2005 [35],</li> <li>▪ wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil [42]</li> </ul>



**1.7.2.1. Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych**

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych, FC IV WHO

Parametr testowany	Koszt całkowity [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto wnioskowanej dla technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencji vs komparator = 0 PLN [PLN]	Progowa cena zbytu netto wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynników koszty/efekt dla komparatora
	EPO+PDE-5i (5iL)+ERA	EPO+5iL			
Analiza podstawowa	■	■	■		
Ryzyka przejść: wariant 2.	■	■	■		Produkty lecznicze
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	■	■	■		Bopaho, Bosentan Sandoz, Silyver, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN
Roczny horyzont czasowy	■	■	■		

Wyniki analizy wrażliwości: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

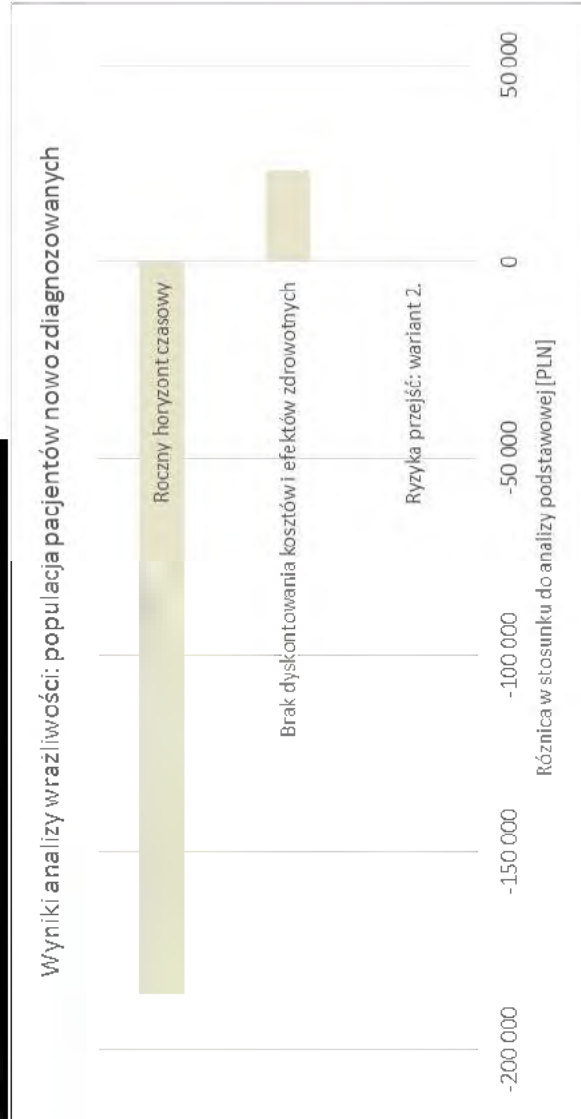


Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych, FC IV WHO

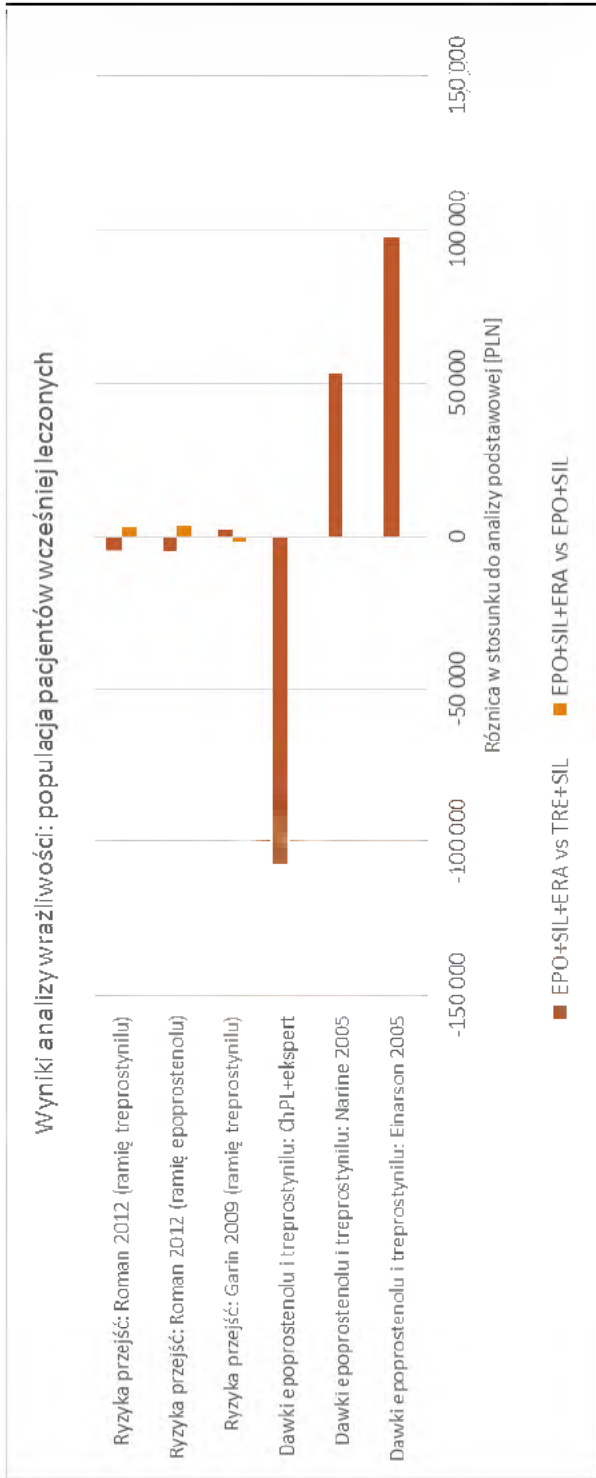
Parametr testowany	Koszt całkowity [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Progowa cena zbytu netto wnioskowanej dla technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencji vs komparator = 0 PLN [PLN]	Progowa cena zbytu netto wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla komparatora
	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA	EPO+SIL			
Analiza podstawowa	██████████	663 286	██████████		
Ryzyka przejść: wariant 2.	██████████	663 286	██████████		Produkty lecznicze
Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	██████████	712 372	██████████		Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Volibris, Opsumit: 0,00 PLN
Roczny horyzont czasowy	██████████	267 140	██████████		



**1.7.2.1. Populacja pacjentów wcześniej leczonych**

**Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO**

Parametr testowany	Koszt całkowity [PLN]		Różnica kosztów [PLN]		Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencji vs komparator = 0 PLN [PLN]		Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla komparatorów
	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA	EPO+SIL	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA vs EPO+SIL	TRE+SIL	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA vs EPO+SIL	EPO+PDE-5i (SIL)+ERA vs TRE+SIL	
Analiza podstawowa	■	■	■	309 497	■	■	
Dawki epoprostenolu i treprostynilu na podstawie Einarson 2005 [12]	■	■	■	272 102	■	■	
Dawki epoprostenolu i treprostynilu na podstawie Narine 2005 [12]	■	■	■	301 075	■	■	
Dawki epoprostenolu i treprostynilu na podstawie opinii eksperta i CHPL treprostynil [42]	■	■	■	426 863	■	■	
Ryzyka przejść: Garin 2009 [16] (ramię treprostynilu)	■	■	■	302 130	■	■	
Ryzyka przejść: Roman 2012 [44] (ramię epoprostenolu)	■	■	■	326 214	■	■	
Ryzyka przejść: Roman 2012 [44] (ramię treprostynilu)	■	■	■	324 372	■	■	Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Vollbris, Opsumit: 0,00 PLN

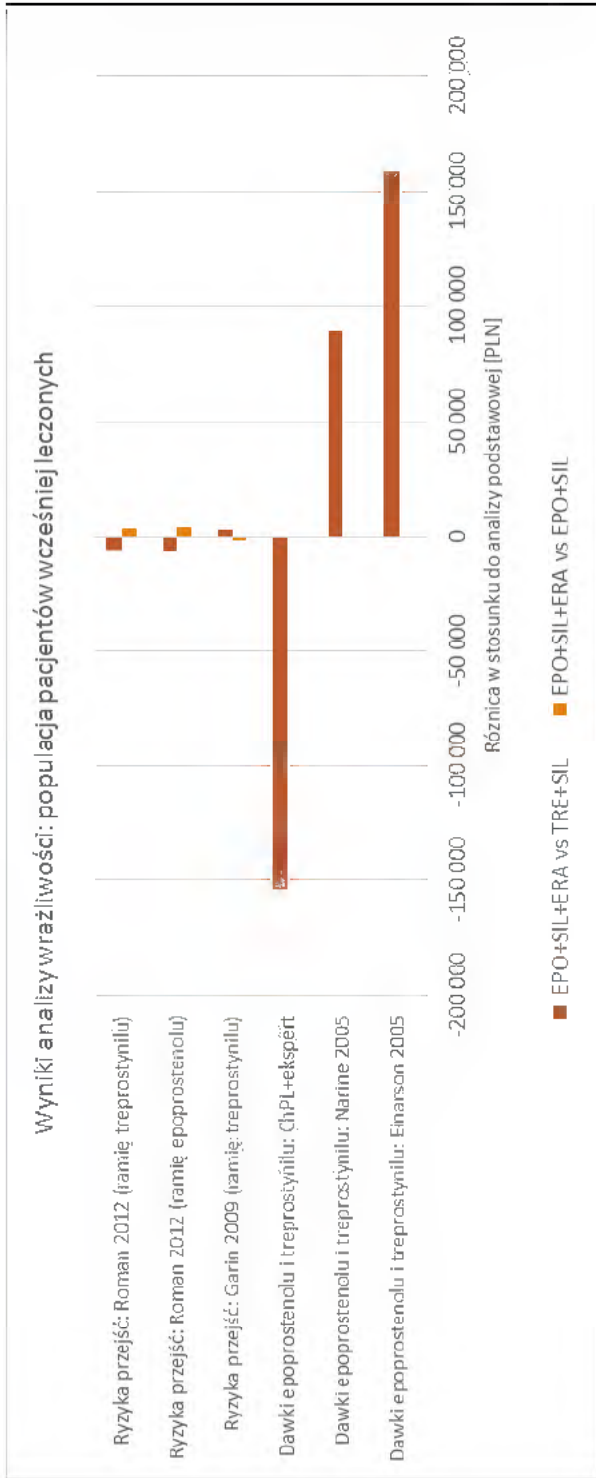




**Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO**

Parametr testowany	Koszt całkowity [PLN]		Różnica kosztów [PLN]		Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której różnica kosztów interwencja vs komparator = 0 PLN [PLN]		Progowa cena zbytu netto technologii wnioskowanej dla której współczynnik koszt/efekt zdrowotny nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla komparatorów	
	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA	EPO+SIL	TRE+SIL	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA vs EPO+SIL	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA vs TRE+SIL	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA vs TRE+SIL	EPO+PDE-5i (SIL) +ERA vs TRE+SIL	
Analiza podstawowa	■	258 511	441 458	■	■	■	■	
Dawki epoprostenolu i treprostynilu na podstawie Einarson 2005 [12]	■	362 479	386 902	■	■	■	■	
Dawki epoprostenolu i treprostynilu na podstawie Narine 2005 [12]	■	335 569	429 171	■	■	■	■	
Dawki epoprostenolu i treprostynilu na podstawie opinii eksperta i ChPL treprostynil [42]	■	276 367	612 683	■	■	■	■	
Ryzyka przejść: Garin 2009 [16] (ramię treprostynilu)	■	252 547	430 900	■	■	■	■	
Ryzyka przejść: Roman 2012 [44] (ramię epoprostenolu)	■	272 045	465 415	■	■	■	■	
Ryzyka przejść: Roman 2012 [44] (ramię treprostynilu)	■	270 554	462 774	■	■	■	■	

Produkty lecznicze Bopaho, Bosentan Sandoz, Stayveer, Voolbris, Opsumit: 0,00 PLN



## **1.8.Przegląd analiz ekonomicznych**

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania epoprostenolu w ramach terapii trójlekowej: epoprostenol + inhibitor PDE-5 + ERA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową epoprostenolu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *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. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne oraz medyczne serwisy internetowe:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination),
- Embase,
- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączało duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej interwencji, zgodność populacji wskazanej we wniosku obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

W wyniku wyszukiwania nie udało się zidentyfikować żadnej pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania skojarzonej terapii trójlekowej: epoprostenol + inhibitor PDE-5+ antagonistę receptorów endoteliny.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach oraz diagram prezentujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku 2.1

## **1.9.Ograniczenia analizy**

Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje to jest terapię skojarzoną epoprostenol + inhibitor PDE-5+ antagonistę receptorów endoteliny oraz skojarzenia epoprostenol+sildenafil oraz epoprostenol+treprostynil. Biorąc pod uwagę heterogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [30] nie było możliwe także przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami.

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 znamienych 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 [9].

Z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych [30] w analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna, co sprowadza podstawowy wynik modelowania do kosztu inkrementalnego technologii oceniana vs technologie alternatywne (liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość pozostaje taka sama dla wszystkich ramion modelu). Założenie to ma prawdopodobnie charakter konserwatywny, gdyż stosowanie terapii skojarzonej obejmującej trzy klasy leków stanowi ostatnią linię leczenia przed ewentualną transplantacją płuc, a więc co najmniej wydłuża czas do przeszczepu (który związany jest z wysoką śmiertelnością), a także pozwala uniknąć tej procedury pacjentom uzyskującym odpowiedź na leczenie. Tymczasem zakładając jednakową skuteczność interwencji i komparatorów w analizie nie jest możliwe uwzględnienie wpływu ocenianej interwencji na wydłużenie czasu do transplantacji lub zmniejszenie ryzyka jej przeprowadzenia.

Kolejne ograniczenie związane jest z charakterystyką wyjściową pacjentów z badania Sitbon 2014 [46], które zostało wykorzystane w modelu decyzyjnym dla populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych. Z 18 pacjentów obserwowanych w horyzoncie czasowym badania (dodatkowo wykluczono jednego chorego, który po włączeniu, lecz przed rozpoczęciem terapii został poddany transplantacji płuc), 8 było w klasie czynnościowej III według klasyfikacji WHO, podczas gdy rozpatrywana w analizie populacja obejmowała pacjentów w FC IV WHO. Jednakże przyjęte w modelu decyzyjnym założenie, zgodnie z którym szansa na polepszenie stanu zdrowia rośnie wraz ze spadkiem klasy czynnościowej WHO, skutecznie zapobiega ewentualnemu przeszacowaniu efektu zdrowotnego związanego z obecnością w badaniu Sitbon 2014 [46] chorych w FC III WHO. Co więcej, zgodnie z definicją problemu zdrowotnego, w modelu przyjęto, że 100% pacjentów rozpoczyna terapię w FC IV WHO.

Generalnie, ponieważ analiza ekonomiczna sprowadza się faktycznie do analizy minimalizacji kosztów, wszelkie niespójności związane z wykorzystanymi danymi w stosunku do przyjętej definicji problemu zdrowotnego, które nie mają bezpośredniego wpływu na kalkulację całkowitych kosztów terapii ocenianych interwencji, nie obniżają wiarygodności wykonanych kalkulacji.

## **1.10. Dyskusja i wnioski**

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono dwie analizy minimalizacji kosztów.

W populacji ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS), w wieku od 18 lat, z IV klasą czynnościową (FC) według WHO w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani) porównywano koszty terapii skojarzonej epoprostenol + inhibitor PDE-5 (sildenafil)+ antagonistę receptorów endoteliny oraz skojarzenia epoprostenol+sildenafil.

W populacji ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); w wieku od 18 lat, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia porównywano koszty terapii skojarzonej EPO+PDE-5i (sildenafil)+ERA oraz skojarzeń epoprostenol+sildenafil i epoprostenol+treprostinil.

W celu oceny opłacalności leczenia TNP trójlekową terapią skojarzoną skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego z wykorzystaniem programu MS Excel 2013, w którym uwzględniono przebieg choroby zgodny z raportowanym w badaniu Sitbon 2014 [46] (dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów) oraz obejmujący roczny horyzont model decyzyjny Markowa, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci (dla populacji pacjentów wcześniej leczonych).



Biorąc pod uwagę brak porównania bezpośredniego i pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami oraz heterogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [30], w obu modelach przyjęto brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ramieniem interwencji, a ramionami komparatorów. Należy podkreślić, że brak wysokiej jakości prospektywnych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo często występuje w przypadku oceny opłacalności interwencji stosowanych w leczeniu TNP.

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką (tj. taką, której zachorowalność zgodnie z przyjętymi w Wytycznych AOTMiT [2] kryteriami, nie przekracza 5 przypadków na 10 000 tysięcy mieszkańców), w związku z czym przy projektowaniu badań klinicznych podstawową trudnością jest znalezienie odpowiednio dużej próby pacjentów, która zapewniłaby możliwość zidentyfikowania różnic istotnych statystycznie pomiędzy różnymi schematami leczenia dla ocenianych punktów końcowych.

Co więcej, biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie refundacyjne, zawężające możliwość stosowania terapii trójlekowej do grupy pacjentów pozostających w IV. klasie czynnościowej WHO, wielkość populacji docelowej ulega znaczącemu zawężeniu. Sytuacja ta dotyczy także innych interwencji stosowanych w leczeniu TNP, a więc potencjalnych komparatorów (patrz jakość badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [30]). Podsumowując, niekompletność dowodów klinicznych nie może być uważana za argument przeciwko wprowadzeniu finansowania terapii trójlekowej z środków płatnika publicznego.

Terapia trójlekowa, jako jeden z wariantów terapii skojarzonej stanowi atrakcyjną opcję w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [15]. Dokument ten zaleca stosowanie ocenianej interwencji w grupie pacjentów wysokiego ryzyka dotychczas nieleczonych, a także u chorych wcześniej leczonych, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na sekwencyjną podwójną terapię skojarzoną lub początkową podwójną terapię skojarzoną. [15]

Trójlekowa terapia skojarzona jest standardową opcją terapeutyczną w leczeniu TNP stosowaną w praktyce klinicznej na całym świecie. W bieżącej analizie zaprezentowano publikacje opisujące stosowanie tej formy leczenia w Czechach, Grecji, Irlandii, Japonii, Niemczech, Stanach Zjednoczonych, Szwajcarii czy Wielkiej Brytanii. Co więcej, terapia trójlekowa jest już faktycznie stosowana w warunkach polskich. [REDACTED]

[REDACTED] Działanie to pozostaje w zgodzie z oczekiwaniami lekarzy prowadzących terapię TNP, którzy domagają się dostępu do leczenia zgodnego z uznaną w innych krajach europejskich praktyką kliniczną, wpisującą się w zalecenia najnowszych Wytycznych ESC/ERS [15].

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA [REDACTED]

[REDACTED] [36, 38].

Analiza kosztów-konsekwencji wykazała, że kluczową kategorią kosztów jest koszt substancji czynnych refundowanych w ramach programów lekowych, który stanowi, w zależności od ocenianej technologii i analizowanej populacji od 92,7% do 98,5% całkowitego kosztu rozpatrywanych interwencji (w wariantcie uwzględniającym instrumenty dzielenia ryzyka). Pozostałe rodzaje kosztów osiągnęłyby wyższą wartość, jednakże w analizie nie uwzględniono kosztów nieróżniących.

Analiza wrażliwości wykazała, że istotny wpływ na wyniki modelu ma przyjęcie alternatywnych wielkości dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu. W wariantcie opartym na dawkowaniu zaczerpniętym z analizy

ekonomicznej Einarson 2005 [12] uzyskano [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak zauważyć, że w warunkach polskich sytuacja, w której (jak w przyjętym wariancie) średnia dzienna dawka epoprostenolu jest wyższa od średniej dziennej dawki treprostynilu nie będzie miała miejsca. Ekspert kliniczny wskazał, [REDACTED], podczas gdy zgodnie z dostępnymi obserwacjami szybkość ta dla treprostynilu jest znacząco wyższa (30 ng/kg/min po roku, 40 ng/kg/min po dwóch latach od rozpoczęcia terapii [42]). [REDACTED]

[REDACTED] w horyzoncie rocznym. Biorąc pod uwagę rozpatrywane powyżej warianty o charakterze skrajnym wydaje się, że przyjęcie średnich dziennych dawek w oparciu o realne dane NFZ za pierwsze półrocze 2016 roku w scenariuszu podstawowym jest postępowaniem dobrze uzasadnionym i zwiększającym wiarygodność analizy. Wartości oszacowane na podstawie danych NFZ uwzględniają rzeczywiste zużycie zasobów, tj. obejmują również pacjentów rozpoczynających terapię, którzy rozpoczynają leczenie epoprostenolem od niższych dawek, a także tych z niższą maksymalną tolerowaną dawką substancji.

Dla populacji pacjentów z IV klasą czynnościową według WHO w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani) modelowanie przeprowadzono w oparciu o dane z badania Sitbon 2014 [46]. W związku z powyższym nie uwzględniono śmiertelności pacjentów, gdyż zgodnie z wynikami publikacji Sitbon 2014 [46], przeżycie całkowite wyniosło 100%. Dla populacji pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO wraz z koniecznością zmiany stosowanego dotychczas leczenia zbiór możliwych przejść pomiędzy stanami modelu przyjęto zgodnie z danymi zaczerpniętymi z analizy ekonomicznej Garin 2009 [16]: prawdopodobieństwo zgonu w stanie FC IV WHO wynosi 0,06 na cykl o długości czterech miesięcy (w modelu, zakładając, że wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie w FC IV WHO i uwzględniając przejścia do niższych klas czynnościowych bez ryzyka zgonu, odpowiada to rocznemu odsetkowi śmiertelności wynoszącemu 11%).

Śmiertelność występująca w modelu jest relatywnie niska w porównaniu z doniesieniami opartymi o wyniki rejestrów TNP. Przykładowo, w rejestrze REVEAL (USA), zgodnie z publikacją Farber 2015 [14] odsetek żyjących pacjentów z populacji *incident* w 32 miesiącu od rozpoczęcia obserwacji wyniósł około 50%, natomiast w grupie *prevalent* po 12 miesiącach mniej niż 70%. Prawdopodobną przyczyną rozbieżności jest oparcie danych w modelach na wynikach prób klinicznych obejmujących niewielkie, wyselekcjonowane grupy chorych (kryteria włączenia), otrzymujących terapię odpowiednio dobraną do ich stanu klinicznego.

Wpływ potencjalnego zaniżenia śmiertelności na wyniki analizy ekonomicznej może wiązać się z faktem, że w warunkach rzeczywistych, całkowite koszty zarówno po stronie interwencji jak i komparatorów będą niższe (więcej zgonów w rozpatrywanych horyzontach czasowych), co wpłynie na zmniejszenie kosztów, a także oszczędności inkrementalnych. [REDACTED]

#### **Wnioski końcowe**

Dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO wyniki analizy minimalizacji kosztów, w horyzoncie 32 miesiący, wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny [REDACTED]

[REDACTED] w wariancie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL oraz [REDACTED] w wariancie, w którym koszty oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia.

Dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO wyniki analizy minimalizacji kosztów, w horyzoncie rocznym, wskazują, że leczenie w ramach programu lekowego z udziałem terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny:

- [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL (oraz [REDACTED] w wariantcie, w którym koszty oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia).
- [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL (oraz [REDACTED] w wariantcie, w którym koszty oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia).

Zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [15] terapia skojarzona, w tym terapia skojarzona trójlekowa, zawierająca prostacyklinę podawaną dożylnie stanowi aktualnie zalecaną opcję terapeutyczną dla pacjentów nie osiągających zadowalającej odpowiedzi klinicznej w trakcie stosowania terapii dwulekowej oraz dla pacjentów wysokiego ryzyka w IV klasie czynnościowej wg WHO/NYHA w momencie rozpoznania.

Terapia skojarzona trójlekowa jest obecnie powszechnie uznaną opcją terapeutyczną w leczeniu TNP stosowaną w praktyce klinicznej na całym świecie. Leczenie obejmujące trzy klasy leków jednocześnie stanowi ostatnią linię leczenia przed ewentualną transplantacją płuc, a więc może wydłużyć czas do przeszczepu, a także sprawić, że pacjenci unikną transplantacji po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie.

Biorąc pod uwagę powyżej wskazane argumenty, niekompletność dowodów klinicznych nie może być uważana za argument przeciwko wprowadzeniu finansowania terapii trójlekowej ze środków płatnika publicznego.

Terapia skojarzona epoprostenol + inhibitor fosfodiesterazy typu 5 + antagonist receptorów endoteliny w warunkach polskich jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do obecnie stosowanego schematu dwulekowego treprostynil+sildenafil.

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej epoprostenol + inhibitor PDE-5+ antagonistę receptorów endoteliny u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

**Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed. Data wyszukiwania: 07.10.2016r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "Epoprostenol"[Mesh]	12214
2.	Search epoprostenol	12674
3.	Search "epoprostenol sodium"	30
4.	Search "epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer"	12674
5.	Search epoprostanol	12674
6.	Search PGI2	14770
7.	Search PGX	258
8.	Search flolan	12677
9.	Search prostacyclin	18427
10.	Search "prostacyclin sodium"	10
11.	Search "prostaglandin i(2)"	217
12.	Search "prostaglandin i 2"	217
13.	Search "prostaglandin x"	7
14.	Search cycloprostin	0
15.	Search "6, 9 epoxy 11, 15 dihydroxyprosta 5, 13 dien 1 oic acid"	0
16.	Search "u 53217"	12
17.	Search "u 53217a"	0
18.	Search u53217	0
19.	Search u53217a	0
20.	Search velettri	188
21.	Search vasocyclin	2
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	20290
23.	"Familial Primary Pulmonary Hypertension"[Mesh]	1639
24.	„pulmonary hypertension"	40583
25.	"pulmonary arterial hypertension"	8266
26.	"pulmonary arterial hypertensions"	13
27.	"pulmonary hypertensions"	15
28.	"hypertensive pulmonary vascular disease"	72
29.	"lung arterial hypertension"	20206



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
30.	"lung artery hypertension"	6703
31.	"lung hypertension"	32
32.	"pulmonary artery hypertension"	1066
33.	"pulmonary fixed hypertension"	342
34.	"pulmonary hypertensive disease"	28
35.	"pulmonary hypertensive diseases"	24
36.	"pulmonary hypertensive disorder"	57063
37.	"pulmonary hypertensive disorders"	40
38.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	57083
39.	#22 AND #38	2247
40.	#39 Filters: Humans	1825
41.	#40 Filters: Review; Letter; Editorial; Comment	785
42.	#40 NOT #41 (EPO_PAH)	1 040

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Data wyszukiwania: 11.10.2016r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	496
2.	epoprostenol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	555
3.	"epoprostenol sodium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
4.	"epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	epoprostanol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	PGI2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	239
7.	PGX:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
8.	flolan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
9.	prostacyclin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	947
10.	"prostacyclin sodium":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
11.	"prostaglandin i[2]":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
12.	"prostaglandin i 2":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
13.	"prostaglandin x":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	cycloprost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	"6, 9 epoxy 11, 15 dihydroxyprosta 5, 13 dien 1 oic acid":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
16.	"u 53217":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
17.	"u 53217a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18.	u53217:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
19.	u53217a:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
20.	veletri:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
21.	vasocyclin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1197

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	671
24.	"pulmonary hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1387
25.	"pulmonary arterial hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	697
26.	"pulmonary arterial hypertensions":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	697
27.	"pulmonary hypertensions":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1387
28.	"hypertensive pulmonary vascular disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
29.	"lung arterial hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
30.	"lung artery hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
31.	"lung hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
32.	"pulmonary artery hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37
33.	"pulmonary fixed hypertension":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
34.	"pulmonary hypertensive disease":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
35.	"pulmonary hypertensive diseases":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
36.	"pulmonary hypertensive disorder":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
37.	"pulmonary hypertensive disorders":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
38.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	1798
39.	<b>#22 AND #38 (EPO_PAH)</b>	<b>189</b>

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase. Data wyszukiwania 07.10.2016r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'prostacyclin'/exp	23695
2.	epoprostenol	1550
3.	'epoprostenol sodium'	54
4.	'epoprostenol sodium salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-isomer'	0
5.	epoprostanol	7
6.	PGI2	1524
7.	PGX	508
8.	flolan	625
9.	prostacyclin	30024
10.	'prostacyclin sodium'	21
11.	'prostaglandin i(2) '	1406
12.	'prostaglandin i 2'	1406
13.	'prostaglandin x'	8
14.	cycloprostin	22
15.	'6, 9 epoxy 11, 15 dihydroxyprosta 5, 13 dien 1 oic acid'	0
16.	'u 53217'	0
17.	'u 53217a'	3
18.	u53217	0

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	u53217a	0
20.	veletri	94
21.	vasocyclin	2
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	31089
23.	'pulmonary hypertension'/exp	72780
24.	'pulmonary hypertension'	72189
25.	'pulmonary arterial hypertension'	14660
26.	'pulmonary arterial hypertensions'	3
27.	'pulmonary hypertensions'	28
28.	'hypertensive pulmonary vascular disease'	81
29.	'lung arterial hypertension'	1
30.	'lung artery hypertension'	0
31.	'lung hypertension'	47
32.	'pulmonary artery hypertension'	1721
33.	'pulmonary fixed hypertension'	0
34.	'pulmonary hypertensive disease'	33
35.	'pulmonary hypertensive diseases'	24
36.	'pulmonary hypertensive disorder'	0
37.	'pulmonary hypertensive disorders'	45
38.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	80306
39.	#22 AND #38	5827
40.	#39 AND [embase]/lim	5564
41.	#40 AND [animals]/lim	436
42.	#40 NOT #41	5128
43.	#42 AND ([editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim)	2189
44.	#42 NOT #43 (EPO_PAH)	2939

**Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov. Data wyszukiwania: 11.10.2016r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	epoprostenol	58

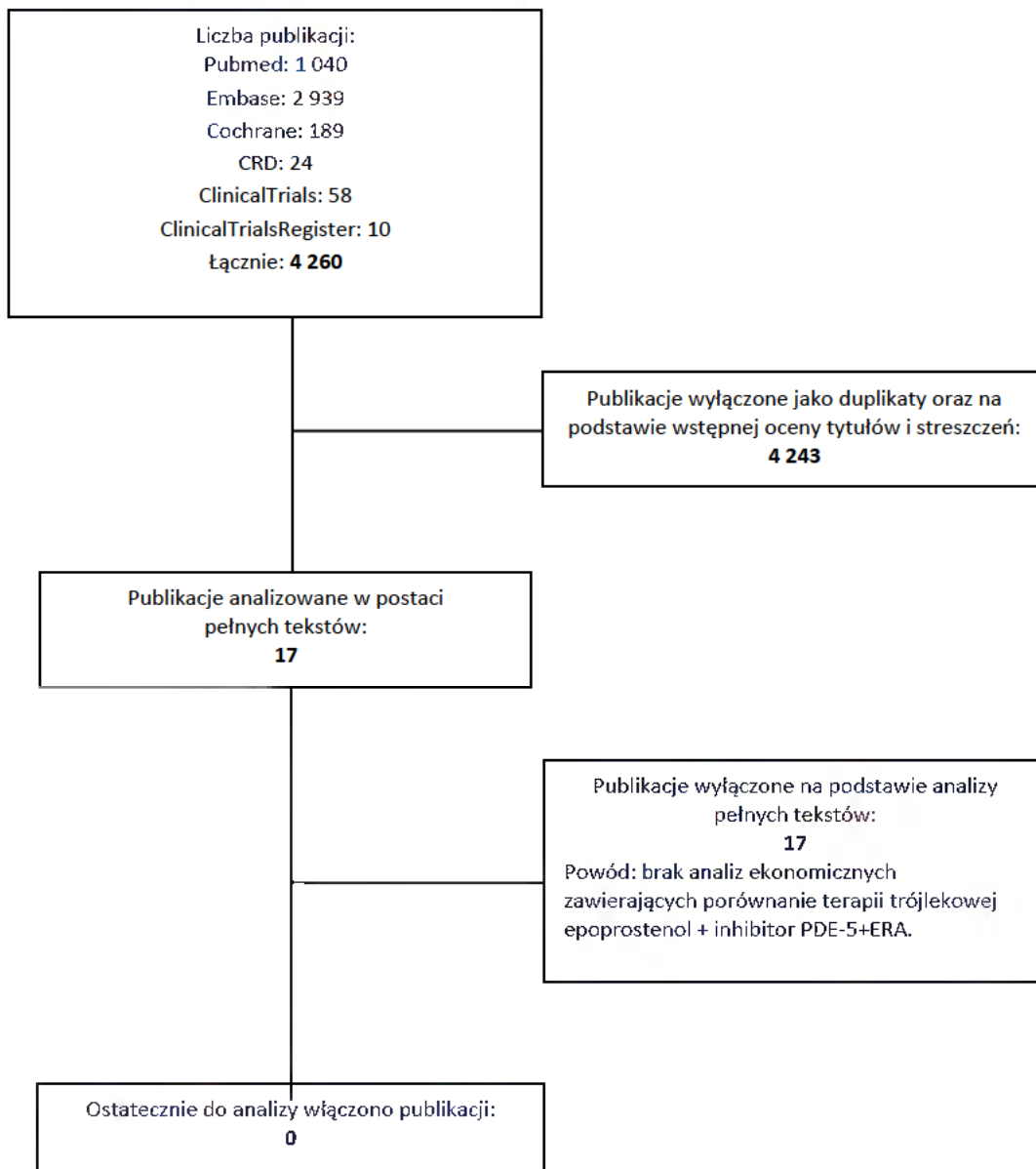
**Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrialsregister.eu. Data wyszukiwania: 11.10.2016r.**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	epoprostenol	10

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne**





## 2.1.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższy tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach. Wyszukiwanie było aktualizacją wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej *Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem* - z dnia 2014.09.05.

**Tabela 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 06.10.2016 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
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) Filters: Publication date from 2014/09/05	2 789
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")))	195 497
3	Search #1 AND #2	46
4	Search #1 AND #2 Filters: Other Animals	5
5	Search #3 NOT #4	41

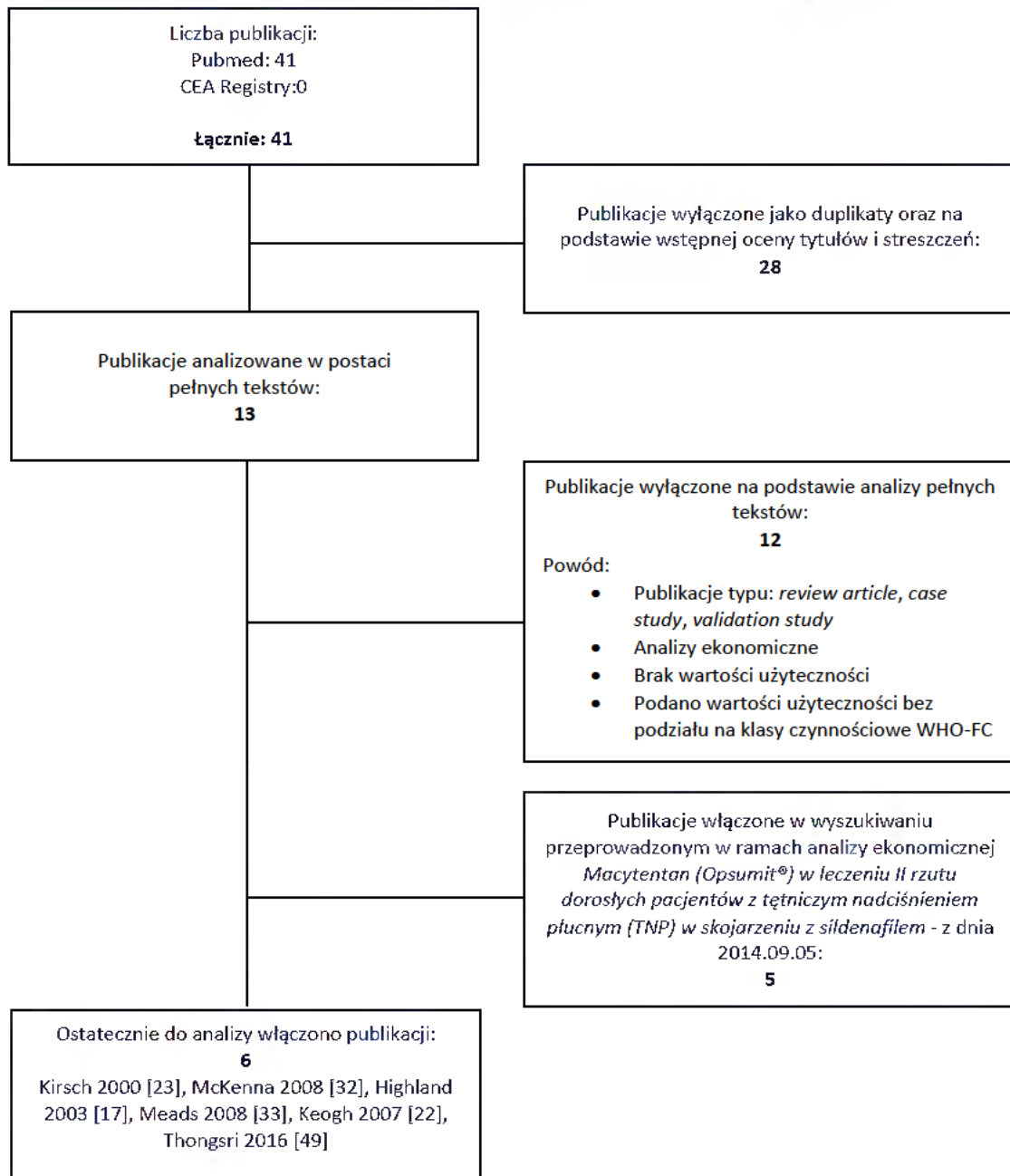
**Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (wyszukiwanie zakończone 06.10.2016r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Pulmonary arterial hypertension	4
2.	#1 from 2014	0

### 2.1.1. Diagramy wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

**Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM)**



### 2.1.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

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

Tabela 40. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy

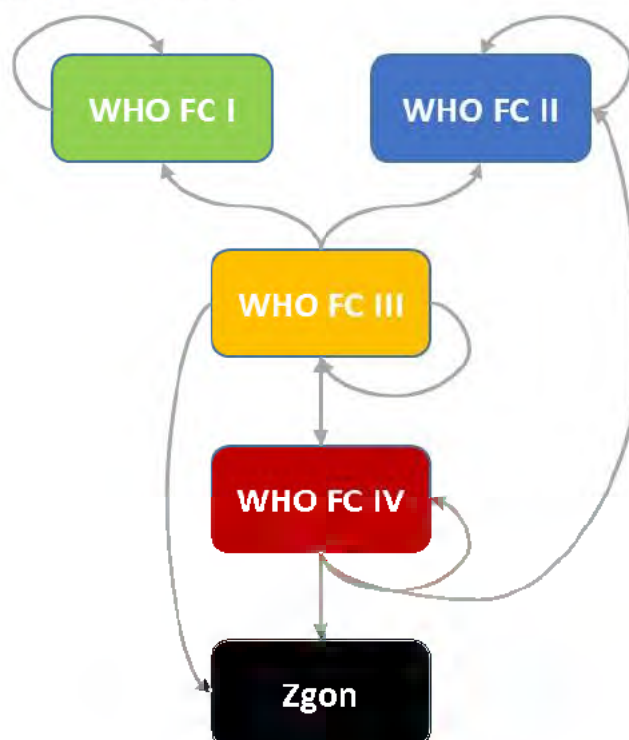
Nazwa publikacji	Populacja	Metoda pomiaru jakości życia	Użyteczność w stanie WHO-FC I	Użyteczność w stanie WHO-FC II	Użyteczność w stanie WHO-FC III	Użyteczność w stanie WHO-FC IV
Keogh 2007 [22]	Pacjenci z PAH	SF-36 (Short Form 36)	0,73 (+/- 0,09)	0,67 (+/- 0,10)	0,60 (+/- 0,10)	0,52 (+/- 0,09)
Highland 2003 [17]	Pacjenci z PAH	Konsensus kliniczny przy zastosowaniu EQ-5D	0,68-0,92 (alternatywnie 0,72-0,96)	0,63-0,75 (alternatywnie 0,69-0,81)	0,18-0,27 (alternatywnie 0,26-0,35)	0,00 (alternatywnie 0,10)
Kirsch 2000 [23]	Populacja pacjentów z niewydolnością serca (Wielka Brytania)	TTO (Time trade-off) - 10 letnie	0,93 (0,09)	0,78 (0,24)	0,55 (0,36)	0,37 (0,41)
		TTO (Time trade-off) - 2 letnie		0,77 (0,18)	0,51 (0,35)	0,28 (0,40)
McKenna 2008 [32]	Pacjenci z PH	CAMPBOR (The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) przy zastosowaniu metody TTO	brak	0,66 (0,29) model z efektem zmiennym 0,70(0,24) model z efektem stałym	0,45 (0,24) model z efektem zmiennym 0,48 (0,24) model z efektem stałym	brak
		EQ-5D	brak	0,69 (0,24)	0,59(0,24)	brak
Meads 2008 [33]	Pacjenci z PH	SF-6D	brak	0,67(0,10)	0,60(0,10)	brak
		CAMPBOR (The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review)	0,89 (0,17)	0,71 (0,26)	0,46 (0,26)	0,30 (0,18)
Thongsri 2016 [49]	Pacjenci z PAH CHD (populacja tajlandzka)	EQ-5D	0,68	0,67	0,67	0

## 2.2. Struktura modelu dla populacji pacjentów wcześniej leczonych zmodyfikowana w wariantach analizy wrażliwości wykorzystujących dane z publikacji Roman 2012

Poniżej zaprezentowano zakres zmian struktury modelu, jaki występuje w dwóch wariantach analizy wrażliwości, przeprowadzonych w oparciu o dane z analizy ekonomicznej Roman 2012 [44].

### A. Struktura modelu

Rysunek 7. Struktura zmodyfikowanego modelu Markowa



### B. Podstawowe założenia modelu:

1. Zbiór możliwych przejść pomiędzy stanami przyjęto zgodnie z modelem opisanym w analizie ekonomicznej Roman 2012 [44].
2. W stanie FC IV WHO możliwe są: brak poprawy klinicznej (oznaczająca pozostanie w tym stanie w kolejnym cyklu), polepszenie stanu zdrowia skutkujące przejściem do jednej z niższych klas czynnościowych, lub zgon.
3. W stanie FC III WHO możliwe są: brak poprawy klinicznej (oznaczająca pozostanie w tym stanie w kolejnym cyklu), polepszenie stanu zdrowia skutkujące przejściem do jednej z niższych klas czynnościowych, pogorszenie stanu zdrowia skutkujące przejściem do FC IV WHO, lub zgon.



### 2.3. Kalkulacja dziennego kosztu terapii w oparciu o dane z komunikatu DGL NFZ za okres 01.-10.2016

Tabela 41. Dzienny koszt terapii oraz efektywna cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TMP

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydane go leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg. [PLN]	Koszt/dawkę dzienna [PLN]
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	5909991102807	1,00	323,75	323,75	0,09	23,13
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	5909991102869	307,95	532 504,96	1 729,21	0,25	61,76
Bosentanum	Bosentan Celon, tabl. powł., 125 mg	5909991103330	62,52	89 434,99	1 430,59	0,20	51,09
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	5909991100063	432,00	428 122,10	991,02	0,14	35,39
Bosentanum	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	7640161080027	1 806,79	5 555 949,40	3 075,03	0,44	109,82
Ambrisentanum	Vollbris, tabl. powł., 5 mg	5909990643165	52,00	451 653,30	8 685,64	57,90	579,04
Ambrisentanum	Vollbris, tabl. powł., 10 mg	5909990643189	75,00	684 826,65	9 131,02	30,44	304,37
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	7640111931133	670,83	7 461 749,06	11 123,10	37,08	370,77
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	5909990423040	3 878,52	6 120 898,19	1 578,15	0,88	52,61
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	5909990967780	45,00	44 770,32	994,90	0,89	53,30
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	5909990046805	63,85	421 253,80	6 597,55	329,88	849,63
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990046850	497,80	8 240 358,07	16 553,55	331,07	852,70
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990046867	826,00	27 342 355,02	33 102,12	331,02	852,57

## 2.4. Kalkulacja dziennego kosztu terapii w oparciu o dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r.

Tabela 42. Dzienny koszt terapii oraz cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP zgodnie z Obwieszczeniem MZ [38]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Średnia dawka dzienna [mg]	Koszt/dawkę dzienna [PLN]
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	5909990423040	1598,94	1 800	0,89	60	53,30
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	5909990967780	994,90	1 120	0,89	60	53,30
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	5909991102807	1516,16	3 500	0,43	250	108,30
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	5909991102869	3032,32	7 000	0,43	250	108,30
Bosentanum	Bosentan Sanfóz, tabl. powł., 125 mg	5909991100063	3032,32	7 000	0,43	250	108,30
Bosentanum	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	7640161080027	3032,32	7 000	0,43	250	108,30
Ambrisentanum	Vollbris, tabl. powł., 5 mg	5909990643165	9413,33	150	62,76	10	627,56
Ambrisentanum	Vollbris, tabl. powł., 10 mg	5909990643189	18826,67	300	62,76	10	627,56
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	7640111931133	11126,81	300	37,09	10	370,89
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	5909990046805	10611,97	20	530,60	2,58	1 366,60
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990046850	26529,93	50	530,60	2,58	1 366,60
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990046867	46711,73	100	467,12	2,58	1 203,10
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	5909990046874	90098,57	200	450,49	2,58	1 160,28
Kalkulacja dziennego kosztu terapii epoprostenolu zgodnie z decyzją refundacyjną ważną na dzień 1. marca 2017							
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	5909991089085	181,44	0,5	362,88	1,87	678,59

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Średnia dawka dzienna [mg]	Koszt/dawkę dzienną [PLN]
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	5909991089092	544,32	1,5	362,88	1,87	678,59

## 2.5. Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2016 roku: dane źródłowe

Tabela 43. Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2016 roku: dane źródłowe [37]

Program lekowy		Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem (osoby o niepowtarzalnych numerach PESEL)
Numer załącznika z obwieszczenia Nazwa	Kod	Nazwa			
B.31. Leki w programie lekowym - leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)	5.08.09.0000008	Bosentanum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	12 147 896	346	
	5.08.09.0000029	Iloprostum - i - inhalacja (inhalation) - 0.001 mg	600 950	60	
	5.08.09.0000066	Treprostynilum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	59 695,43	127	
	5.08.09.0000069	Ambrisentanum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	20 250	15	
	5.08.09.0000082	Tadalafilum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	33 600	7	
B.68. Leki w programie lekowym - leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP)	5.08.09.0000055	Sildenafilum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	3 604 252	539	
	5.08.09.0000093	Epoprostenolum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	6 143	18	
	5.08.09.0000102	Macytentan - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	64 960	96	

Średnią dawkę dzienną epoprostenolu oraz treprostynilu oszacowano w następujący sposób:

- Obliczono średnią liczbę mg przypadającą na jednego pacjenta w okresie sześciu miesięcy (iloraz liczby jednostek rozliczeniowych oraz liczby osób objętych leczeniem),
- Powyższą wartość podzielono przez liczbę dni przypadającą dla okresu połowy roku.



### 3. PISMIENICTWO

1. Adcirca 20 mg, tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
3. Badesch D, Raskob G, Elliott G i wsp. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics From the REVEAL Registry, *CHEST* 2010; 137(2):376–387
4. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA i wsp. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):296-301.
5. Bergot E, Sitbon O, Cottin V, i wsp. Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: Data from the French pulmonary hypertension registry, *International Journal of Cardiology* 172 (2014) 561–567.
6. Borrie AE, Ostrow DN, Levy RD, Swiston JR. Assessing response to therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A consensus survey of Canadian pulmonary hypertension physicians. *Can Respir J* 2011;18(4):230-234
7. Chen Y-F, Jowett S, Barton P, Malotki K, Hyde C, Gibbs JSR, et al. 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 Technol Assess* 2009;13(49).
8. Chin KM, Badesch DB, Robbins IM, Tapson VF, Palevsky HI, Kim NH et al.: Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study. *Am Heart J* 2014, 167: 218-225.
9. 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.
10. Conficoni E, Palazzini M, Leci E, Rinaldi A, Bachetti C, Terzi F et al.: Effects of long-term administration of epoprostenol alone or in combination with endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185.
11. Coyle K, Coyle D, Blouin J i wsp. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study, *Pharmacoeconomics.* 2016 May;34(5):509-20.
12. Einarson T, Granton J, Vicente C, i wsp. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: A Canadian analysis, *Can Respir J Vol 12 No 8 November/December 2005,* 419-425.
13. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M i wsp. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry, *Eur Respir J* 2012; 40: 596–603.
14. Farber H Miller D Poms A. i wsp., Five-year Outcomes of Patients Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Disease Management (REVEAL). *Chest.* 2015 Oct;148(4):1043-54.
15. Galie` N, Humbert M, Vachiery J-L, i wsp. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *European Heart Journal* 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv317. [Tłumaczenie polskie: Dąbrowska-Kugacka A, Torbicki A, Fijałkowska A i wsp. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, *Kardiologia Polska* 2015; 73, 12: 1127–1206].
16. 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.
17. Highland K, Strange Ch, Mazur J, Simpson K, Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. A Preliminary Decision Analysis, *CHEST* 2003; 124:2087–2092.
18. Hoepfer M, Huscher D, Ghofrani HA i wsp. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry., *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 871–880.
19. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016. <http://www.nfz.gov.pl/>
20. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H I wsp. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry, *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14:45

21. Karyofilis P, Manginas A, Thomopoulou S I wsp. Pulmonary Arterial Hypertension: Many Years' Experience and Modern Approach to a Malignant Disease in a Pulmonary Hypertension Centre, *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 484-492
22. 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.
23. Kirsch J MA, McGuire A, Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease *Health Econ* 2000;9:149-58
24. Kopeć G, Podolec P, Poradnik dla pacjentów. Tętnicze nadciśnienie płucne. Diagnostyka i leczenie. Wydanie I, 2016.
25. Kurzyńska M, Epidemiologia i leczenie nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2015, 5 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Warszawa, 16-17 października 2015 roku [prezentacja].  
Kurzyńska M, Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013, 3 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Białystok, 8-9 listopada 2013 [prezentacja].  
Kurzyńska M, Leczenie TNP w Polsce – stan na rok 2014, 4 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Kraków, 17-18 października 2014 roku [prezentacja].  
Kurzyńska M, Realizacja Programów NFZ. Leczenie PAH i CTEPH w Polsce w 2016 roku. Prezentacja na 6 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Poznań, 18-19 listopada 2016 roku [dokument nieopublikowany].
26. LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), Załącznik B.31. do Obwieszczenia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r.
27. LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFILEM, EPOPROSTENOLEM I MACYTENTANEM (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), Załącznik B.68. do Obwieszczenia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień na dzień 28 grudnia 2016 r.
28. Lee W-T, Ling Y, Sheares K. i wsp. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK., *Eur Respir J* 2012; 40: 604-611.
29. Ling Y, Johnson M, Kiely D, I wsp. Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 8, pp 790-796
30. ██████████ i wsp. Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2016.
31. McGoon MD, Miller DP, REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry, *Eur Respir Rev* 2012; 21: 123, 8-18
32. 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.
33. Meads D, McKenna S, Doughty N, i wsp. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index, *Eur Respir J* 2008; 32: 1513-1519
34. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G i wsp. Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry, *Respiration* 2015;89:127-140
35. Narine, L. K. Hague, J. H. Walker, C. Vicente, R. Schilz, O. Desjardins, T. R. Einarson & M. Iskudjian (2005) Cost-minimization analysis of treprostinil vs. epoprostenol as an alternate to oral therapy non-responders for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *Current Medical Research and Opinion*, 21:12, 2007-2016
36. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń – październik 2016 r. 24-01-2017.
37. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 roku sporządzone na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 roku w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923), Warszawa, wrzesień 2016.

38. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133)
39. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H, Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan, *LifeSciences* 118 (2014) 414–419.
40. Olsson K, Delcroix M, Ghofrani HA i wsp. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA), *Circulation*. 2014;129:57-65.
41. Opsumit 10 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
42. Remodulin, 1 mg/ml, roztwor do infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
43. Revatio 20 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
44. 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.
45. 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.
46. Sitbon O, Jais X, Savale L. I wsp. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study, *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–1697.
47. Small M, Piercy J, Pike J, Cerulli A, Incremental Burden of Disease in Patients Diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Monotherapy and Combination Vasodilator Therapy., *Adv Ther* (2014) 31:168–179.
48. Stayveer 62,5 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
49. Thongsri W, Bussabawalai T, Leelahavarong P, Wanitkun S, Durongpisitkul K, Chaikledkaew U, Teerawattananon Y; Cost-utility and budget impact analysis of drug treatments in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases in Thailand; *Expert.Rev.Pharmacoecon.Outcomes.Res.*; 16; 4; 525-536; 2016
50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
51. VELETRI, 0,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, VELETRI, 1,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
52. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA 2014.
53. Volibris 5 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
54. Wilkens H, Grimminger F, Hoepfer M. I wsp. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany, *Respiratory Medicine* (2010) 104, 902-910
55. Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1.
56. Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik.
57. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 2.



## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Odsetki pacjentów leczonych terapią trójlekową PGI <sub>2</sub> +PDE-5i+ERA .....	12
Tabela 2. Odsetki pacjentów w IV klasie czynnościowej WHO.....	14
Tabela 3. Liczba pacjentów w klasie czynnościowej WHO: dane wejściowe.....	17
Tabela 4. Prawdopodobieństwa zmiany stanu zdrowia w modelu decyzyjnym.....	18
Tabela 5. Zestawienie przejść pomiędzy stanami modelu .....	20
Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść – analiza podstawowa .....	22
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść – analiza wrażliwości.....	23
<b>Tabela 8. Koszt jednostkowy produktu Velettri: Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 marca 2017 r. .</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 9. Dzienny koszt terapii oraz cena za mg epoprostenolu uwzględniające instrument dzielenia ryzyka .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 10. Komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2016-10.2016: dane źródłowe wykorzystane w analizie .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r.: dane źródłowe wykorzystane w analizie .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 12. Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 13. Koszty jednostkowe substancji czynnych.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 14. Odsetek pacjentów leczonych w obrębie ERA oraz PDE-5i.....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 15. Średni koszt dzienny terapii ważony udziałami w rynku .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 16. Koszt jednostkowy hospitalizacji.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 17. Koszt całkowity hospitalizacji .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 18. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 19. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem posocznicy.....</b>	<b>30</b>
Tabela 20. Użyteczności przyjęte w modelu.....	31
Tabela 21. Zestawienie parametrów modelu.....	33
Tabela 22. Zestawienie kosztów i konsekwencji: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO.....	35
Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO	35
Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO.....	36
Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO.....	37
Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO .....	37
Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO .....	38
Tabela 28. Parametry testowane w analizie wrażliwości .....	38
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych, FC IV WHO....	39
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych, FC IV WHO...	40
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.....	41
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.....	43
<b>Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed. Data wyszukiwania: 07.10.2016r. ....</b>	<b>50</b>

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Data wyszukiwania: 11.10.2016r.....	51
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Embase. Data wyszukiwania 07.10.2016r. ....	52
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov. Data wyszukiwania: 11.10.2016r.....	53
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrialsregister.eu. Data wyszukiwania: 11.10.2016r.....	53
Tabela 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 06.10.2016 r.) .....	55
Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (wyszukiwanie zakończone 06.10.2016r.).....	55
Tabela 40. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy .....	57
Tabela 41. Dzienny koszt terapii oraz efektywna cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP .....	59
Tabela 42. Dzienny koszt terapii oraz cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP zgodnie z Obwieszczeniem MZ [38].....	60
Tabela 43. Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2016 roku: dane źródłowe [37] .....	62



## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura drzewa decyzyjnego .....	16
Rysunek 2. Struktura modelu Markowa .....	21
Rysunek 3. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych, FC IV WHO ...	39
Rysunek 4. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych, FC IV WHO ..	40
Rysunek 5. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO .....	42
Rysunek 6. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS: populacja pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO .....	44
Rysunek 7. Struktura zmodyfikowanego modelu Markowa .....	58
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne .....	54
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM) .....	56