

# Riocyguat (Adempas<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH)

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2017



**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD, Poland

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Wprowadzenie .....</b>	<b>7</b>
1.1 Cel analizy .....	7
1.2 Komparatory.....	8
1.3 Populacja .....	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	8
1.5 Perspektywa.....	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie.....	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka.....	10
1.8 Ustalanie ceny progowej .....	11
<b>2 Metodyka analizy .....</b>	<b>12</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	12
2.2 Koszty leków .....	12
2.2.1 Riocyguat .....	13
2.2.2 Bosentan .....	14
2.2.3 Macytentan .....	14
2.2.4 Sildenafil .....	15
2.3 Inne koszty.....	15
2.4 Zestawienie parametrów.....	18
2.5 Zakres analizy wrażliwości.....	18
2.5.1 Scenariusz A .....	18
2.5.2 Scenariusz B .....	19
2.5.3 Zestawienie parametrów w analizie wrażliwości.....	19
2.6 Walidacja modelu .....	19
<b>3 Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>20</b>
3.1 Wariant z RSS.....	20
3.1.1 Riocyguat w monoterapii .....	20
3.1.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem.....	20
3.2 Wariant bez RSS .....	21
3.2.1 Riocyguat w monoterapii .....	21
3.2.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem.....	21
<b>4 Analiza wrażliwości .....</b>	<b>23</b>
4.1 Scenariusz A .....	23
4.1.1 Wariant z RSS.....	23
4.1.2 Wariant bez RSS.....	24

4.2	Scenariusz B .....	25
4.2.1	Wariant z RSS.....	25
4.2.2	Wariant bez RSS.....	26
<b>5</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>30</b>
<b>8</b>	<b>Aneks – przegląd analiz ekonomicznych.....</b>	<b>31</b>
8.1	Metodyka przeglądu.....	31
8.2	Wyniki przeglądu .....	32
8.3	Omówienie włączonych badań i wnioski.....	34
8.3.1	CADTH 2015 .....	34
8.3.2	Coyle 2016 .....	35
8.3.3	Podsumowanie .....	36
<b>9</b>	<b>Aneks – dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2016 r. ....</b>	<b>37</b>
<b>10</b>	<b>Aneks – dane NFZ dotyczące wartości refundacji w styczniu-lutym 2017 r. ....</b>	<b>38</b>
<b>11</b>	<b>Aneks – omówienie załączonych plików MS Excel.....</b>	<b>39</b>
11.1	Plik HQ_Adempas_CMA_2017.xlsx.....	39
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>40</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>41</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>43</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
CAD	dolar kanadyjski
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
CTEPH	zакrępowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> )
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i> )
ERA	antagonisty receptora endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonists</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia / Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i> )
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> )
PDE-5i	inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase inhibitors</i> )
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
QALY	zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i> )
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
sGC	rozpuszczalny stymulator cykazy guanylanowej (ang. <i>soluble guanylyl cyclase</i> )
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem leku Adempas® (riocyguat) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (klasa czynnościowa II-III wg WHO). Wniosek dotyczy terapii pacjentów:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem;
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem.

## Metodyka

Porównano koszty leczenia lekiem Adempas® (riocyguat) w dwóch interwencjach: w monoterapii oraz w skojarzeniu z bosentanem, z kosztami leczenia komparatorem – terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Dobór komparatora wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego. Porównanie przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, z uwagi na wyniki analizy klinicznej, które nie wykazały istotnych różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie między analizowaną interwencją a komparatorem zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z bosentanem.

W analizie założono finansowanie leku Adempas® (riocyguat) w ramach programu lekowego bez dopłaty pacjenta, zatem analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w tym przypadku tożsamej z perspektywą łączną. W analizie przyjęto dwudziestodwumiesięczny horyzont czasowy, na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w ośrodkach referencyjnych leczenia TNP w Polsce. Uwzględniono koszty leków wynikające ze schematu dawkowania wg charakterystyk produktów leczniczych. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS) – dla wnioskowanej ceny zbytu netto dla riocyguatu i cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia dla pozostałych leków, oraz z uwzględnieniem RSS (redukującego koszty płatnika publicznego) – na podstawie informacji Zamawiającego oraz danych NFZ o efektywnych cenach dla komparatorów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w dwóch scenariuszach testujących wpływ zmiany stopy dyskontowania oraz horyzontu czasowego na wyniki.

## Wyniki

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (dla wariantu z RSS odpowiadającego realiom ekonomicznym) wskazują na znacząco niższe koszty stosowania wnioskowanej terapii (tj. monoterapii riocyguatem oraz terapii riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem) w porównaniu z kosztami terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. W wariantcie podstawowym koszty stosowania riocyguatu w porównaniu z kosztami stosowania skojarzenia sildenafilu z macytentanem są niższe o 35,4% w przypadku monoterapii riocyguatem i o 15,2% w przypadku riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem. Powstające w ten sposób oszczędności wynoszą [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio dla riocyguatu stosowanego w monoterapii oraz w skojarzeniu z bosentanem. Wyniki otrzymane w analizie wrażliwości potwierdzają stabilność wyników analizy podstawowej.

## Wnioski

Objęcie refundacją produktu leczniczego Adempas® (riocyguat) jest uzasadnione ekonomicznie, ponieważ powoduje istotne oszczędności z punktu widzenia płatnika. Wyniki uzyskano dla prostego i czytelnego modelu, niewymagającego skomplikowanych założeń trudnych do weryfikacji. W połączeniu z wynikami analizy klinicznej oznacza to, że finansowanie leku Adempas® (riocyguat) istotnie obniża koszty terapii zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z bosentanem

w porównaniu do komparatora, co stanowi istotny argument za objęciem refundacją ocenianej technologii lekowej.

# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Adempas<sup>®</sup> (riocyguat) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”. W niniejszej analizie uwzględniono możliwość finansowania leku Adempas<sup>®</sup> w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP/PAH, ang. *pulmonary artery hypertension*) o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (klasa czynnościowa II-III wg WHO, ang. *World Health Organization*), spełniających poniższe kryteria:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem,
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem.

Rozważono wprowadzenie finansowania leku Adempas<sup>®</sup> w pięciu prezentacjach:

- Adempas<sup>®</sup>, tabl. powl., 0,5 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300305,
- Adempas<sup>®</sup>, tabl. powl., 1 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300336,
- Adempas<sup>®</sup>, tabl. powl., 1,5 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300367,
- Adempas<sup>®</sup>, tabl. powl., 2 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300398,
- Adempas<sup>®</sup>, tabl. powl., 2,5 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300428.

Nie rozważono możliwości wprowadzenia finansowania poszczególnych prezentacji leku Adempas<sup>®</sup>, gdyż finansowanie jedynie niektórych prezentacji pozostawałoby w sprzeczności z właściwym schematem postępowania terapeutycznego opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL Adempas].

W analizie uwzględniono stosowanie każdej z powyższych prezentacji riocyguatu zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z bosentanem. W analizie rozważano przy tym wszystkie finansowane w Polsce prezentacje bosentanu:

- Bopaho<sup>®</sup>, tabl. powl., 62,5 mg, 56 tabl., EAN 5909991102807,
- Bopaho<sup>®</sup>, tabl. powl., 125 mg, 56 tabl., EAN 5909991102869,
- Bosentan Sandoz<sup>®</sup>, tabl. powl., 125 mg, 56 tabl., EAN 5909991100063,
- Stayveer<sup>®</sup>, tabl. powl., 125 mg, 56 tabl., EAN 7640161080027.



## 1.2 Komparatory

Wybór komparatorów oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Riocyguat 2017], w którym za właściwy komparator uznano leczenie skojarzone sildenafiliem i macytentanem. Ten komparator uwzględniono w niniejszej analizie.

Rozważono następującą prezentację sildenafilu:

- Revatio®, tabl. powł., 20 mg, 90 szt., EAN 5909990423040.

Prezentacja Revatio®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 32,27 g (but.) EAN 5909990967780 nie został uwzględniony w niniejszej analizie, ponieważ w tej postaci jest stosowany głównie u dzieci.

Rozważono następującą prezentację macytentanu:

- Opsumit®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., EAN 7640111931133.

## 1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, spełniających poniższe kryteria:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafiliem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem,
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem,
- ze stwierdzoną klasą czynnościową II-III wg WHO,
- z PAH o etiologii:
  - idiopatycznej lub
  - dziedzicznej lub
  - związanej z chorobą tkanki łącznej.

Na podstawie konsultacji z ekspertami należy założyć, że w rzeczywistej praktyce klinicznej stosowanie riocyguatu w monoterapii będzie dotyczyło pacjentów w lepszym stanie klinicznym od pacjentów leczonych riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem, jednakże spostrzeżenie to nie wpływa na konstrukcję analizy ekonomicznej.

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W przeprowadzonej analizie klinicznej nie wykazano różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie między analizowaną interwencją a komparatorem. Wytyczne ECS/ERS 2015 prezentują taką samą klasę (I) oraz poziom wiarygodności (B) zaleceń stosowania riocyguatu w monoterapii, riocyguatu dodanego do bosentanu, jak i macytentanu dodanego do silde-

nafile w leczeniu pacjentów z PAH ze zdiagnozowaną II lub III klasą wg WHO. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] i w oparciu o rekomendacje kliniczne oraz wyniki analizy klinicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

## 1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Dodatkowo, wnioskowana terapia i komparator posiadają podobny profil bezpieczeństwa, zaś dla terapii riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem nie stwierdzono zwiększonego ryzyka działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii bosentanem. W związku z tym ewentualna skala dopłat ze strony pacjenta, wynikająca ze współfinansowania leków niwelujących działania niepożądane, byłaby niewielka i nie różniłaby się dla interwencji i komparatora. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako tożsame także dla perspektywy wspólnej.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Jak wspomniano powyżej, analiza skuteczności klinicznej nie wykazała istotnych różnic między analizowaną interwencją a komparatorem. Z tego względu nie ma podstaw do twierdzenia, że czas leczenia tymi terapiami będzie inny. Zgodnie z wynikami badania ankietowego, przeprowadzonego w ośrodkach referencyjnych leczenia TNP w Polsce, omówionego w APD, średni czas leczenia terapią II rzutu wynosi 22 miesiące, w związku z tym w niniejszej analizie przyjęto taki właśnie, dwudziestodwumiesięczny horyzont czasowy (z uwzględnieniem średniej liczby dni w miesiącu wynoszącej 30,5 dnia).

Ponieważ horyzont czasowy jest dłuższy niż rok, w analizie przeprowadzono dyskontowanie kosztów. Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu,  $T = 0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie  $T$  przy stopie dyskontowania  $r$  (np.  $r = 5\%$ ) przyjęto

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}. \quad (1)$$

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej wykorzystano 5% stopę dyskontowania dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy ( $T = 1$ ), natomiast koszty ponoszone w ciągu pierwszego roku ( $T = 0$ ) nie były dyskontowane. Ponadto w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości testowano wpływ wartości stopy dyskontowania na wyniki, przyjmując stopę dyskontowania kosztów równą 0% (czyli brak dyskontowania kosztów także z drugiego roku).

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

Analiza skuteczności klinicznej wykazała, że dołączenie riocyguatu do bosentanu istotnie statystycznie zwiększa skuteczność w porównaniu z samym bosentanem w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego: MD=-128,00; 95% CI=(-213,03; -42,97). Tym samym w randomizowanym badaniu klinicznym wykazano statystycznie istotną przewagę riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem nad obecnie finansowanym lekiem (bosentanem). Nie zachodzą zatem przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011].

Dodatkowo lek objęty wnioskiem jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 I/LUB I26)” z urzędową ceną zbytu (UCZ) równą [REDACTED] i stanowi odrębną grupę limitową „1138.0, Riocyguat”. W ramach programu objętego niniejszą analizą wnioskodawca wnioskuje o ustalenie UCZ na identycznym poziomie, tj. [REDACTED]

Jednocześnie, aby przedstawione analizy odpowiadały realiom ekonomicznym, wykorzystano rzeczywisty koszt opakowania leku ponoszony przez płatnika, uwzględniający mechanizm dzielenia ryzyka (RSS), który redukuje efektywne koszty płatnika publicznego. Analizy, na których oparto ostateczne wnioski, wykonano dla cen przedstawionych w Tab. 1 i Tab. 2.

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.

Objaśnienia wycień:

[2] = [1] + VAT (VAT = 8% \* [1]),

[3] = [2] + marża hurtowa (marża hurtowa = 5% \* [2]),

[4] – na podstawie podstawy limitu w grupie.

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania.

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

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

Aby zapewnić porównywalność w obliczeniach z RSS, dla wyceny kosztu bosentanu i komparatora (tj. macytentanu i sildenafilu) wykorzystano ceny efektywne, obliczone na podstawie danych NFZ o wartości refundacji w 2016 r. [dane NFZ 2016]. Ceny te obliczono jako iloraz sprawozdawanej wartości refundacji i liczby opakowań. W wariantcie bez RSS, dla bosentanu, macytentanu i sildenafilu wykorzystano wartości cen wynikające z Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.2.

W ramach programu objętego niniejszą analizą wnioskowane jest ustalenie urzędowej ceny zbytu na identycznym poziomie jak w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 I/LUB I26)”, w którym wnioskowany lek jest obecnie refundowany we wskazaniu rzadkim. W związku z powyższym nie ma konieczności specjalnego uzasadnienia ceny.

## 1.8 Ustalanie ceny progowej

Celem analizy progowej było wyznaczenie ceny zbytu netto prowadzącej do zrównania całkowitego kosztu leczenia w przypadku interwencji w porównaniu z komparatorem. W analizie rozważane są dwie interwencje: riocyguat w monoterapii oraz riocyguat w skojarzeniu z bosentanem. Analizę progową przeprowadzono odrębnie dla obu tych interwencji.

Z uwagi na schemat dawkowania zakładający zwiększanie dawek na początku terapii, na całkowity koszt stosowania interwencji wpływa koszt poszczególnych prezentacji. W analizie progowej poszukiwano jednej wartości CZN (zarówno w wersji bez RSS, jak i z RSS), zakładając, że będzie ona identyczna dla wszystkich prezentacji (jak ma to miejsce dla obecnej oficjalnej CZN).

Cenę progową obliczano odrębnie dla wariantu bez RSS, porównując się do cen innych leków wg informacji z Obwieszczenia MZ, oraz dla wariantu z RSS, odnosząc się do cen efektywnych wyliczonych na podstawie danych NFZ.

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

Wyniki analizy klinicznej sugerują podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa dla analizowanej interwencji oraz komparatora. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. Z uwagi na brak różnic między porównywanymi technologiami w zakresie skuteczności klinicznej efekty zdrowotne nie były przedmiotem niniejszej analizy.

Celem przeprowadzonej analizy było oszacowanie całkowitego kosztu leczenia, uwzględniając koszty leków. Koszty monitorowania, jako nieróżnicujące porównywane technologie, zostały pominięte w niniejszej analizie.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego równego 22 miesięcy zarówno dla wnioskowanej interwencji, jak i dla komparatora.

Schematy dawkowania leków uwzględnionych w niniejszej analizie były zgodne z ChPL tych leków, tak więc np. założono wzrost dawki riocyguatu w pierwszym okresie stosowania.

Ze względu, na niewykorzystywanie w modelu żadnych parametrów klinicznych czy parametrów dotyczących użyteczności nie przeprowadzono przeglądu systematycznego w tym zakresie.

### 2.2 Koszty leków

Koszty pojedynczych opakowań leków dla wariantu bez RSS ustalono na podstawie obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Jednocześnie, aby przedstawione analizy odpowiadały realiom ekonomicznym, wykorzystano rzeczywisty koszt opakowania wnioskowanej terapii ponoszony przez płatnika, uwzględniający RSS. Aby zapewnić porównywalność, dla wyceny kosztu bosentanu i komparatora dla nich także wykorzystano ceny efektywne, obliczone na podstawie danych NFZ o wartości refundacji w 2016 r. [dane NFZ 2016]. Ceny te obliczono jako iloraz sprawozdawanej wartości refundacji i liczby opakowań (por. rozdz. 9). Aby zweryfikować aktualność wyliczonych cen efektywnych, porównano je z uzyskanymi na podstawie danych NFZ o wartości refundacji w styczniu-lutym 2017 r. [dane NFZ 2017] (por. rozdz. 10). Dla większości porównywanych cen efektywnych nie zaobserwowano znaczących różnic. Jedyna istotna zmiana wyliczonej ceny dotyczy bosentanu w dawce 125 mg, dla którego cena efektywna wynosi 2 483,49 PLN na podstawie danych z 2016 r. oraz 2 171,29 PLN na podstawie danych ze stycznia-lutego 2017 r. W związku z tym ceny wyliczone na podstawie danych ze stycznia-lutego 2017 r. dałyby bardziej korzystne wyniki dla analizowanej interwencji (riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem). Jednak ze względu na fakt, że w styczniu i lutym 2017 r. nie sprzedano żadnego opakowania bosentanu w dawce 62,5 mg w analizie zostały uwzględnione ceny efektywne wyliczone na podstawie danych z 2016 r.

## 2.2.1 Riocyguat

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Adempas], dawkowanie riocyguatu ustala się indywidualnie w zakresie 1-2,5 mg trzy razy dziennie. Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez dwa tygodnie (14 dni). Dawka powinna być zwiększana o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie (14 dni), do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy dziennie. Dodatkowo w przypadku wystąpienia u pacjenta niedociśnienia aktualna dawka powinna być zmniejszona o 0,5 mg trzy razy na dobę.

W analizie konserwatywnie założono, że zmniejszenie dawki może nastąpić jedynie u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie natomiast pacjenci przyjmujący wyższe dawki mogą jedynie je zwiększać. Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto dwie ścieżki dostosowywania dawki:

- przez pierwsze 14 dni pacjenci będą przyjmować riocyguat w dawce 0,5 mg trzy razy dziennie, następnie dawka ta będzie zwiększana o 0,5 mg trzy razy na dobę co 14 dni aż do 42. dnia terapii. Rozpoczynając od 43. dnia wszyscy pacjenci będą stosowali riocyguat w maksymalnej dawce: 2 mg trzy razy dziennie,
- przez pierwsze 14 dni pacjenci będą przyjmować riocyguat w dawce 1 mg trzy razy dziennie, następnie dawka ta będzie zwiększana o 0,5 mg trzy razy na dobę co 14 dni aż do 42. dnia terapii. Rozpoczynając od 43. dnia wszyscy pacjenci będą stosowali riocyguat w maksymalnej dawce: 2,5 mg trzy razy dziennie.

W celu oszacowania odsetka pacjentów, którzy terapię z zastosowaniem riocyguatu rozpoczynają od dawki 0,5 mg trzy razy dziennie przeanalizowano dane NFZ na temat liczby sprzedanych opakowań leku w 2016 roku. Iloraz liczby sprzedanych opakowań riocyguatu w dawce 0,5 mg (28,00) i liczby sprzedanych opakowań riocyguatu w dawce 1 mg (171,50), tj. 16%, wyznacza odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie riocyguatem od najmniejszej dawki równej 0,5 mg trzy razy dziennie.

W praktyce klinicznej część pacjentów przyjmuje dawkę niższą niż maksymalna. Potwierdzają to dane NFZ na temat liczby sprzedanych opakowań leku w 2016 roku, ponieważ liczba sprzedanych opakowań leku w dawce 2 mg jest wyraźnie wyższa niż w dawce 1,5 mg. Zgodnie ze schematem dawkowania liczby te powinny być zbliżone (podczas gdy w czasie zwiększania dawki, dawka zarówno 1,5 mg, jak i 2 mg powinny być stosowane przez taki sam czas), co oznacza, że część pacjentów pozostaje na dawce 2 mg lub do tej dawki powraca. W niniejszej analizie przyjęto założenie, że pacjenci rozpoczynający terapię od najniższej dawki (0,5 mg trzy razy dziennie) po sześciu tygodniach terapii przyjmują lek w dawce 2 mg, natomiast pacjenci rozpoczynający leczenie od dawki 1 mg po sześciu tygodniach terapii przyjmują maksymalną dawkę leku (2,5 mg trzy razy dziennie).

Koszty opakowań riocyguatu scharakteryzowano w rozdziale 1.7 (por. Tab. 1 i Tab. 2).

## 2.2.2 Bosentan

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Stayveer, ChPL Bopaho, ChPL Bosentan Sandoz], u dorosłych pacjentów dawkowanie bosentanem należy rozpocząć od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez cztery tygodnie (28 dni), a następnie zwiększyć dawkę do dawki 125 mg dwa razy na dobę.

W niniejszej analizie przyjęto zatem, że podczas pierwszych 28 dni pacjenci będą stosować bosentan w dawce 62,5 mg dwa razy dziennie. Następnie, rozpoczynając od 29. dnia, wszyscy pacjenci będą stosowali bosentan w dawce 125 mg dwa razy dziennie.

Ze względu na obecność bosentanu w dawce 125 mg w trzech różnych preparatach, na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2016 roku oszacowano odsetek pacjentów stosujących poszczególne jego prezentacje. Tak więc cena efektywna jednego opakowania, w wariancie analizy z RSS, stanowi średnią z cen trzech preparatów ważoną ilością sprzedanych opakowań (por. rozdz. 9). W wariancie analizy nieuwzględniającym RSS nie ma potrzeby uśredniania ceny. Podstawą limitu finansowania jest najtańsza prezentacja bosentanu w dawce 125 mg (Bosentan Sandoz®), więc koszt ten nie jest uzależniony od rodzaju stosowanej prezentacji tego leku.

Tab. 3. Dane dotyczące sprzedaży bosentanu w dawce 125 mg w 2016 r.

Nazwa leku	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość refundacji, PLN	Udział w sprzedaży, %	Cena efektywna, PLN	
Bopaho®	5909991102869	390,95	618 520,26	11%	1 582,11	2 483,49*
Bosentan Sandoza®	5909991100063	600,00	541 132,20	18%	901,89	
Stayveer®	7640161080027	2 413,02	7 294 065,71	71%	3 022,79	

\* cena efektywna ważona ilością sprzedanych opakowań.

PLN – polski złoty.

W analizie przyjęto następujące koszty opakowań leku bosentan odpowiednio w dawce 62,5 mg oraz 125 mg:

- wariant bez RSS: 1516,16 PLN i 3032,30 PLN,
- wariant z RSS: 323,75 PLN i 2483,49 PLN.

## 2.2.3 Macytentan

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Opsumit], macytentan należy przyjmować doustnie w dawce 10 mg raz na dobę.

W niniejszej analizie przyjęto zatem, że przez cały czas trwania terapii pacjenci będą stosowali macytentan w dawce 10 mg raz dziennie.

W niniejszej analizie przyjęto następujące koszty opakowania leku macytentan:

- wariant bez RSS: 11 126,81 PLN,
- wariant z RSS: 11 108,46 PLN.

## 2.2.4 Sildenafil

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Revatio], dorośli pacjenci powinni przyjmować sildenafil w dawce 20 mg trzy razy na dobę.

W niniejszej analizie przyjęto zatem, że przez cały czas trwania terapii pacjenci będą stosowali sildenafil w dawce 20 mg trzy razy dziennie.

W niniejszej analizie przyjęto następujące koszty opakowania leku sildenafil:

- wariant bez RSS: 1598,94 PLN,
- wariant z RSS: 1572,48 PLN.

## 2.3 Inne koszty

Zapis badań wykonywanych przy kwalifikacji oraz monitorowaniu leczenia w ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” oraz w ramach projektu programu lekowego „Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatelem w monoterapii i riocyguatelem w skojarzeniu z bosenanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” jest niemal identyczny (por. Tab. 4). Z tego względu koszty badań diagnostycznych wykonywanych w ramach porównywanych terapii pominięto w niniejszej analizie minimalizacji kosztów, jako nieróżnicujące te terapie. W analizie nie uwzględniono również kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ zgodnie z wynikami analizy klinicznej wnioskowana terapia oraz komparator posiadają porównywalny profil bezpieczeństwa, więc koszty te są nieróżnicujące. Koszty podania leków również zostały pominięte jako nieróżnicujące z uwagi na fakt jednakowej, doustnej drogi podania wszystkich analizowanych leków.



Tab. 4. Zestawienie badań wykonywanych w ramach programu.

Riocyguat w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem	Macytentan w skojarzeniu z sildenafilem
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
<p>Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ocena klasy czynnościowej według NYHA (WHO),</li> <li>2. test 6-minutowego marszu,</li> <li>3. oznaczenie NT-pro-BNP lub BNP,</li> <li>4. badanie echokardiograficzne.</li> </ol>	<p>Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ocena klasy czynnościowej według NYHA,</li> <li>2. test 6-minutowego marszu,</li> <li>3. oznaczenie NT-pro-BNP,</li> <li>4. badanie echokardiograficzne.</li> </ol>
<p>Badania inwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ciśnienia zaklinowania,</li> <li>b. naczyniowego oporu płucnego,</li> <li>c. pojemności minutowej,</li> <li>d. saturacji mieszanej krwi żyłnej.</li> </ol> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 12 tygodni przed włączeniem do programu.</p> </li> <li>2. W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</li> </ol>	<p>Badania inwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ciśnienia zaklinowania,</li> <li>b. naczyniowego oporu płucnego,</li> <li>c. pojemności minutowej,</li> <li>d. saturacji mieszanej krwi żyłnej</li> </ol> <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych.</p> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p> </li> <li>2. W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</li> <li>3. Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</li> </ol>
Monitorowanie leczenia	
<p>Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ocena klasy czynnościowej według NYHA,</li> <li>2. test 6-minutowego marszu,</li> <li>3. oznaczenie NT-pro-BNP lub BNP,</li> </ol>	<p>Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ocena klasy czynnościowej według NYHA,</li> <li>2. test 6-minutowego marszu,</li> <li>3. oznaczenie NT-pro-BNP,</li> </ol>

Riociguat w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem	Macytentan w skojarzeniu z sildenafilem
<p>4. badanie echokardiograficzne (w przypadku znacznych rozbieżności wyników badań podstawowych)</p> <p>– wykonuje się co 3 - 6 miesięcy lub</p> <p>– w terminie wcześniejszym, zależnie od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego.</p> <p>W przypadku wskazań klinicznych do przeprowadzenia badań kontrolnych po okresie leczenia krótszym niż 3 miesiące odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych można liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań.</p>	<p>4. badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych)</p> <p>– wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p>
<p><b>Badania inwazyjne:</b></p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. co 12 -24 miesiące</li> <li>2. przed włączeniem innego leku stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej zgodnie z kryteriami włączenia do innych programów leczenia TNP; nie dotyczy sytuacji w której riociguat jest zamieniany z powrotem na sildenafil z uwagi na pojawienie się nietolerancji;</li> <li>3. Lub wcześniej jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami ESC/ERS lub</li> <li>b. jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne</li> </ol> </li> </ol> <p>–do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami ESC/ERS.</p>	<p><b>Badania inwazyjne:</b></p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. co 12 - 24 miesiące (nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmenger),</li> <li>2. w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, gdy rozważana jest modyfikacja leczenia w ramach terapii skojarzonej lub terapii II rzutu,</li> <li>3. jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub</li> <li>b. obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne</li> </ol> </li> </ol> <p>– do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami.</p>

BNP – peptyd natriuretyczny typu B; ESC/ERS – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne / Europejskie Towarzystwo Oddechowe; NT-pro-BNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

*Źródło: APD Adempas 2017, Program lekowy B.68*

## 2.4 Zestawienie parametrów

Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystywanych w analizie minimalizacji kosztów w wariantcie podstawowym (por. Tab. 5).

Tab. 5. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
	wariant bez RSS	wariant z RSS	
horyzont czasowy, miesiące*	22		ankieta przeprowadzona wśród ekspertów
stopa dyskontowa, %	5%		wytyczne AOTMiT
odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie od dawki 0,5 mg, %	16%		obliczenia własne
koszt riociguatu <sup>†</sup> , PLN	dawka 0,5 mg	1 140,58	██████████
	dawka 1 mg	2 281,16	██████████
	dawka 1,5 mg	3 421,73	██████████
	dawka 2 mg	4 562,31	██████████
	dawka 2,5 mg	5 702,89	██████████
koszt bosentanu <sup>‡</sup> , PLN	dawka 62,5 mg	1 516,16	4 953,06
	dawka 125 mg	3 032,30	2 483,49
koszt macytentanu <sup>§</sup> , PLN	11 126,81	11 108,46	
koszt sildenafilu <sup>§</sup> , PLN	1 598,94	1 572,48	

\* 30,5 dnia w miesiącu.

<sup>†</sup> koszt jednego opakowania, 42 tabl., równy kosztowi dwutygodniowej terapii,

<sup>‡</sup> koszt jednego opakowania, 56 tabl., równy kosztowi czterotygodniowej terapii,

<sup>§</sup> koszt jednego opakowania równy kosztowi 30 dniowej terapii.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

## 2.5 Zakres analizy wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ parametrów obarczonych największą niepewnością na wyniki analizy. Z uwagi na prosty schemat obliczeniowy i niewykorzystywanie parametrów dot. skuteczności szacowanych z badań, nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia oraz wartości parametrów.

### 2.5.1 Scenariusz A

W Scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania.

## 2.5.2 Scenariusz B

W Scenariuszu B analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki: zamiast dwudziestodwumiesięcznego czasu trwania leczenia przyjęto roczny. Rozważany horyzont czasowy wynika z analizy danych na temat liczby opakowań riocyguatu sprzedanych w 2016 r., według których liczba sprzedanych opakowań riocyguatu w dawce 2,5 mg nie jest dużo wyższa w stosunku do liczby sprzedanych opakowań w dawce 1 mg i 1,5 mg, jakby sugerował to 22-miesięczny horyzont czasowy. Udział sprzedaży opakowań riocyguatu w dawce 2,5 mg, w sprzedaży opakowań wszystkich prezentacji, wynosi 68,2%, gdy szacowany udział w horyzoncie rocznym powinien wynosić 88,5%, natomiast w 22-miesięcznym horyzoncie czasowym – 93,7%.

## 2.5.3 Zestawienie parametrów w analizie wrażliwości

W Tab. 6 zestawiono parametry ulegające zmianie w scenariuszowej analizie wrażliwości względem analizy podstawowej.

Tab. 6. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
Scenariusz A		
horyzont czasowy, miesiące*	22	ankieta przeprowadzona w ośrodkach referencyjnych
stopa dyskontowania, %	0%	wytyczne AOTMiT
Scenariusz B		
horyzont czasowy, miesiące*	12	arbitralnie
stopa dyskontowania, %	n.d.	n.d.

\* 30,5 dnia w miesiącu.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; MZ – Minister Zdrowia; n.d. – nie dotyczy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

## 2.6 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

Z uwagi na specyfikę podejścia analitycznego (analiza minimalizacji kosztów, a nie analiza kosztów-efektywności) uznano, że walidacja konwergencji oraz walidacja zewnętrznej nie są wymagane i ich nie przeprowadzono.

## 3 Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ przeprowadzonej w dwóch wariantach: z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka (por. rozdz. 3.1) oraz bez jego uwzględniania (por. rozdz. 3.2).

### 3.1 Wariant z RSS

#### 3.1.1 Riocyguat w monoterapii

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w monoterapii w wariantcie z mechanizmem dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia riocyguatem w monoterapii w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie riocyguatu w monoterapii powoduje oszczędności wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riocyguatem wynosi [REDACTED]

Tab. 7. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w monoterapii – wariant z RSS.

Kategoria	Riocyguat	Sildenafil + macytentan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

#### 3.1.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem w wariantcie z mechanizmem dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia terapią skojarzoną riocyguatu z bosentanem w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem powoduje oszczędności wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem wynosi [REDACTED]

Tab. 8. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant z RSS.

Kategoria	Riocyguat + bosentan	Sildenafil + macyntan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

## 3.2 Wariant bez RSS

### 3.2.1 Riocyguat w monoterapii

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w monoterapii w wariacie bez mechanizmu dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia riocyguatem w monoterapii w horyzoncie 22 miesięcy ██████████ w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem. Zastosowanie riocyguatu w monoterapii powoduje oszczędności wynoszące ██████████ w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riocyguatem wynosi ██████████

Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w monoterapii – wariant bez RSS.

Kategoria	Riocyguat	Sildenafil + macyntan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

### 3.2.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem w wariacie bez mechanizmu dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia terapią skojarzoną riocyguatu z bosentanem w horyzoncie 22 miesięcy ██████████ w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem. Zastosowanie rio-

cyguatu w skojarzeniu z bosentanem generuje koszty wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem wynosi [REDACTED]

Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant bez RSS.

Kategoria	Riocyguat + bosentan	Sildenafil + macyntan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią generowane koszty w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

## 4 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykazano, że, niezależnie od przyjętych założeń dotyczących wartości stopy dyskontowania w drugim roku analizy (por. rozdz. 4.1) oraz długości horyzontu czasowego (por. rozdz. 4.2), końcowe wnioski z analizy pozostają nie zmienione.

### 4.1 Scenariusz A

W scenariuszu A analizy wrażliwości wykazano, że, niezależnie od wartości stopy dyskontowania w drugim roku analizy, końcowe wnioski dotyczące kosztów stosowania wnioskowanej terapii, zarówno monoterapii riocyguatem, jak i terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem, są jednakowe.

#### 4.1.1 Wariant z RSS

##### 4.1.1.1 Riocyguat w monoterapii

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza A analizy wrażliwości w wariancie z mechanizmem dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia riocyguatem w monoterapii w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie riocyguatu w monoterapii powoduje oszczędności wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riocyguatem wynosi [REDACTED]

Tab. 11. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant z RSS.

Kategoria	Riocyguat	Sildenafil + macytentan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

##### 4.1.1.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza A analizy wrażliwości w wariancie z mechanizmem dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia terapią skojarzoną riocyguatu z bosentanem w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie rio-



cyguatu w skojarzeniu z bosentanem powoduje oszczędności wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem wynosi [REDACTED]

Tab. 12. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant z RSS.

Kategoria	Riocyguat + bosentan	Sildenafil + macyntan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

## 4.1.2 Wariant bez RSS

### 4.1.2.1 Riocyguat w monoterapii

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza A analizy wrażliwości w wariantcie bez mechanizmu dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia riocyguatem w monoterapii w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem. Zastosowanie riocyguatu w monoterapii powoduje oszczędności wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riocyguatem wynosi [REDACTED]

Tab. 13. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant bez RSS.

Kategoria	Riocyguat	Sildenafil + macyntan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

#### 4.1.2.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza A analizy wrażliwości w wariancie bez mechanizmu dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia terapią skojarzoną riocyguatu z bosentanem w horyzoncie 22 miesięcy [redacted] do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem generuje koszty wynoszące [redacted] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem wynosi [redacted]

Tab. 14. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant bez RSS.

Kategoria	Riocyguat + bosentan	Sildenafil + macytentan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią generowane koszty w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

## 4.2 Scenariusz B

W scenariuszu B analizy wrażliwości wykazano, że, niezależnie od długości horyzontu czasowego analizy, końcowe wnioski dotyczące kosztów stosowania wnioskowanej terapii, zarówno monoterapii riocyguatem, jak i terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem, są jednakowe.

### 4.2.1 Wariant z RSS

#### 4.2.1.1 Riocyguat w monoterapii

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza B analizy wrażliwości w wariancie z mechanizmem dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia riocyguatem w monoterapii w horyzoncie 22 miesięcy [redacted] w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie riocyguatu w monoterapii powoduje oszczędności wynoszące [redacted] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riocyguatem wynosi [REDACTED]

Tab. 15. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant z RSS.

Kategoria	Riocyguat	Sildenafil + macyntan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

#### 4.2.1.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza B analizy wrażliwości w wariancie z mechanizmem dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia terapią skojarzoną riocyguatu z bosentanem w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem. Zastosowanie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem powoduje oszczędności wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem wynosi [REDACTED]

Tab. 16. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant z RSS.

Kategoria	Riocyguat + bosentan	Sildenafil + macyntan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macyntanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

#### 4.2.2 Wariant bez RSS

##### 4.2.2.1 Riocyguat w monoterapii

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza B analizy wrażliwości w wariancie bez mechanizmu dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia riocyguatem w monoterapii w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie riocyguatu w monoterapii powoduje oszczędności wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riocyguatem wynosi [REDACTED].

Tab. 17. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant bez RSS.

Kategoria	Riocyguat	Sildenafil + macytentan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią uzyskane oszczędności w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

#### 4.2.2.2 Riocyguat w skojarzeniu z bosentanem

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla scenariusza B analizy wrażliwości w wariantcie bez mechanizmu dzielenia ryzyka.

W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wykazano, że koszty leczenia terapią skojarzoną riocyguatu z bosentanem w horyzoncie 22 miesięcy [REDACTED] do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Zastosowanie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem generuje koszty wynoszące [REDACTED] w porównaniu do komparatora.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem wynosi [REDACTED].

Tab. 18. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant bez RSS.

Kategoria	Riocyguat + bosentan	Sildenafil + macytentan	Interwencja vs komparator (%*)
Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną)			
Koszty leków (koszty całkowite)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty, CZN w PLN.

\* odsetek, jaki stanowią generowane koszty w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

CZN – cena zbytu netto; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

## 5 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest jej typ – wykonanie analizy minimalizacji kosztów, a tym samym pominięcie efektów klinicznych. Nie ma jednak podstaw, aby zakładać, że występują statystycznie istotne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy terapią wnioskowaną a komparatorem. Można zatem przypuszczać, że w tym przypadku przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów otrzymano by zbliżone wyniki. Dodatkowo typ analizy wybrano w oparciu o wyniki analizy klinicznej i w zgodzie z obowiązującymi uregulowaniami prawnymi dotyczącymi analiz ekonomicznych.

Pewnym ograniczeniem jest niepewność dotycząca horyzontu czasowego, gdyż możliwe jest, że w rzeczywistości czas stosowania terapii będzie inny. Nie oznacza to jednak, że wyniki analizy będą drastycznie inne, gdyż wpływ ograniczy się do zmiany udziału w całym okresie leczenia czasu przeznaczanego na dostosowanie dawki wnioskowanej interwencji. Im dłuższy okres analizy, tym wpływ tego okresu niepełnej dawki jest mniejszy, ale różnice są minimalne. Warto zauważyć, że docelowy koszt jednego miesiąca leczenia jest niższy dla rozważanej interwencji niż dla komparatora (por. Tab. 19). Brak wpływu niniejszego ograniczenia został potwierdzony wynikami analizy wrażliwości.

Tab. 19. Miesięczny koszt porównywanych terapii – wariant z RSS.

Terapia	Miesięczny* koszt terapii, PLN		
	1 miesiąc	2 miesiąc	kolejne miesiące
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████	██████████
sildenafil + macytentan	12 892,29	12 892,29	12 892,29

\* 30,5 dnia w miesiącu.

PLN – polski złoty; RRS – mechanizm podziału ryzyka.

## 6 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Adempas® (riocyguat) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

Kierując się danymi dotyczącymi rzeczywistej praktyki klinicznej, uzyskanymi z ośrodków referencyjnych leczenia TNP w Polsce, za najbardziej zasadne porównanie w zakresie analizy ekonomicznej uznano porównanie wnioskowanej terapii z terapią skojarzoną sildenafilu z macytentanem. Ze względu na wyniki analizy klinicznej, które wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami oraz w zgodzie z wytycznymi AOTMiT, jako zasadne uznano przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. W analizie tej uwzględniono jedynie koszty leków, a pominięty koszty monitorowania terapii, jako nieróżnicujące. Uwzględnione w wariancie analizy bez RSS koszty oparte zostały na danych z obwieszczenia MZ. Jednocześnie, należy wskazać, że najlepsze odzwierciedlenie realiów ekonomicznych można odnaleźć w wariancie analizy uwzględniającym RSS. Odnoszono się w nim do rzeczywistych kosztów opakowań wyliczonych na podstawie raportów NFZ. W modelu analizy uwzględniono również schematy dawkowania leków zgodnie z ich ChPL. Konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci będą przyjmować maksymalną dawkę riocyguatu. W rzeczywistości część z nich może stosować dawkę niższą niż maksymalna, co jednak pozostaje bez wpływu na wyniki analizy i wnioskowanie.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą łączną ze względu na fakt braku współpłacenia ze strony świadczeniobiorców.

Wyniki analizy wskazują na niższe koszty stosowania wnioskowanej terapii w porównaniu z kosztami stosowania skojarzenia sildenafilu z macytentanem w warunkach odnoszących się do rzeczywistych realiów klinicznych i ekonomicznych z uwzględnieniem danych dotyczących postępowania terapeutycznego w ośrodkach referencyjnych leczenia TNP w Polsce i danych dotyczących efektywnych kosztów terapii pochodzących z raportów NFZ.

Prawdopodobnie w praktyce riocyguat zastąpi szerszy wachlarz terapii obecnie stosowanych w leczeniu TNP, co zostało uwzględnione w analizie wpływu na budżet [BIA Adempas 2017]. Wyniki wspomnianej analizy wskazują na oszczędności wynikające z stosowania riocyguatu w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem w porównaniu z kosztami stosowania innych terapii w niej uwzględnionych. Ponadto udostępnienie terapii riocyguatem na wcześniejszym etapie leczenia jest postępowaniem, które może wpłynąć na opóźnienie progresji choroby a tym samym konieczności stosowania znacznie bardziej kosztownych terapii stosowanych w ciągłej infuzji dożylniej.



## 8 Aneks – przegląd analiz ekonomicznych

### 8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących riocyguatu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej i związanej z chorobami tkanki łącznej u dorosłych. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 20 i Tab. 21.

Tab. 20. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 09.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	riocyguat	193
#2	adempas	193
#3	„BAY 63 2521”	24
#4	#1 OR #2 OR #3	198

Tab. 21. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 09.03.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	riocyguat	111
#2	adempas	7
#3	„BAY 63 2521”	10
#4	#1 OR #2 OR #3	113
	Cochrane Reviews	1
	Trials	108
	Technology Assessments	4

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca riocyguatu w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami typu ERA,
- u pacjentów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,



- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

oraz inne istotne elementy.

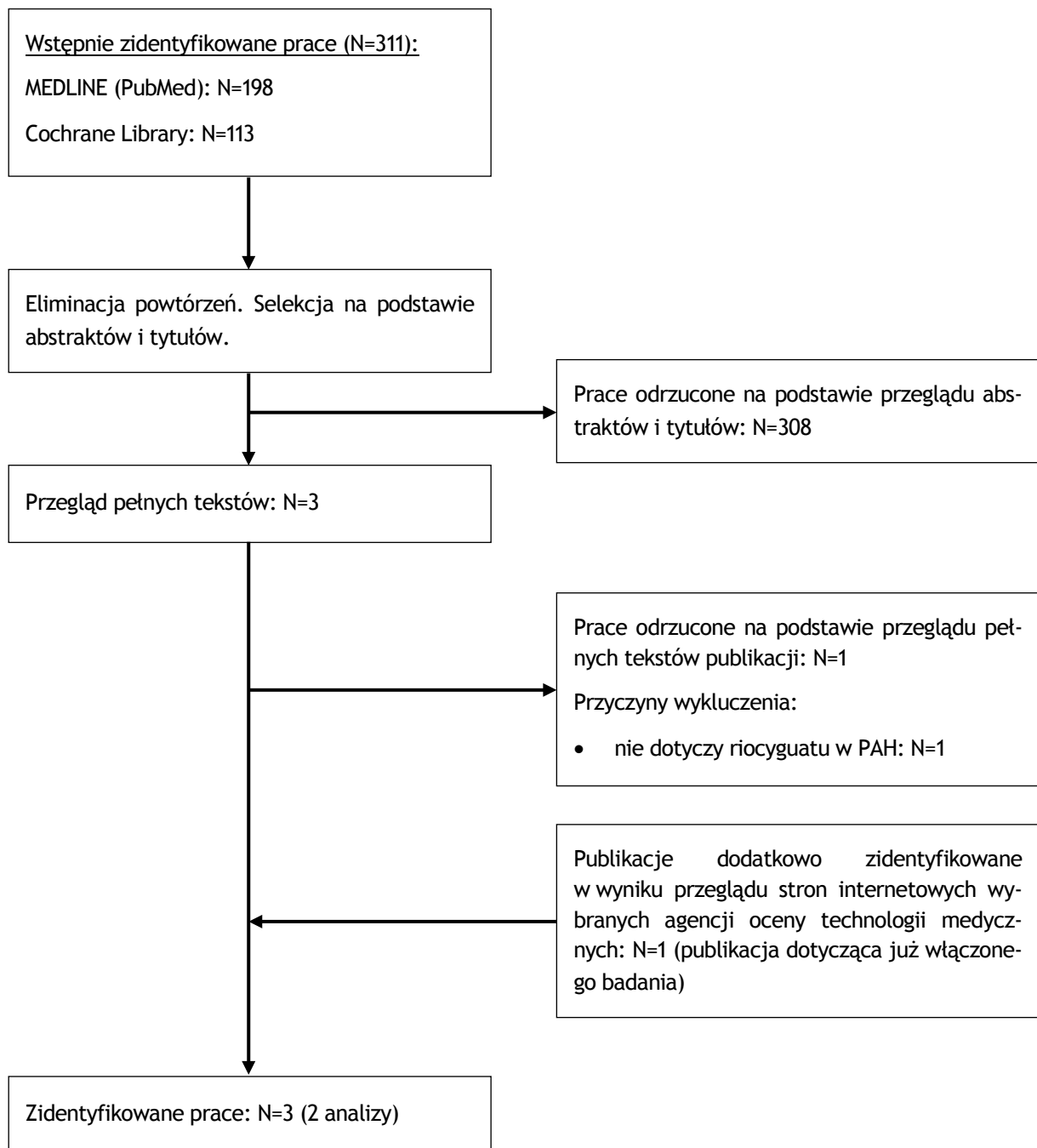
Z włączonych analiz ekstrahowano koszty oraz QALY terapii riocyguatem i komparatorów oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

## 8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 311 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano trzy prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, jedna została wykluczona z analizy. W wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo jedną publikację do już włączonego badania.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono dwa raporty HTA w trzech publikacjach. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono niżej (por. Tab. 22 i Tab. 23 ). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 1).

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM).



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 22) oraz wykluczonych (por. Tab. 23) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 22. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness. March 2015.
2.		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension – Project Protocol. February 2015, Volume 2(Issue 1A).
3.	Coyle 2016	Coyle K, Coyle D, Blouin J, Lee K, Jabr MF, Tran K, Mielniczuk L, Swiston J, Innes M. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016;34(5):509-20.

Tab. 23. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Macitentan (Opsumit): For Long-Term Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Jul 2015.	Nie dotyczy riocyguatu w PAH.

## 8.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

### 8.3.1 CADTH 2015

W raporcie CADTH 2015, przeprowadzonym przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, przedstawiono analizę kosztów-użyteczności stosowania różnych leków specyficznych dla PAH w populacji pacjentów z PAH.

Analiza została przeprowadzona na kohorcie pacjentów z PAH w wieku 50 lat, u których zdiagnozowano II-IV czynnościową klasę NYHA. Część pacjentów stosowała dodatkowe terapie lekami typu PDE-5i, prostaglandyn, sGC lub ERA. Analizę przeprowadzono z perspektywy Kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia. Zastosowano 30-letni horyzont czasowy.

Analizę oparto na modelu Markova zaimplementowanym w programie MS Excel, w którym zastosowano 3-miesięczne cykle. Wykorzystano prawdopodobieństwa przejść oparte na wynikach badań włączonych w przeglądzie systematycznym w analizie klinicznej. Śmiertelność zależną od wieku oparto o kanadyjskie tablice życia. W modelu uwzględniono koszty leków, wykorzystywanego sprzętu, leczenia zdarzeń niepożądanych, procedur laboratoryjnych i terapeutycznych oraz koszty związane z rozpoczęciem i monitorowaniem terapii PAH. Użyteczności przypisano dla każdej klasy czynnościowej NYHA na podstawie wartości odnalezionych w literaturze naukowej.

Wyniki z opracowania CADTH 2015 przedstawiono poniżej (por. Tab. 24).

Tab. 24. Wyniki z opracowania CADTH 2015.

Interwencja	Koszty, CAD, PLN	QALY	ICUR, CAD, PLN
Wyniki analizy dla monoterapii w przypadku pacjentów z klasą czynnościową II			
riocyguat	392 420 CAD	4,455	ref

Interwencja	Koszty, CAD, PLN	QALY	ICUR, CAD, PLN
	1 188 562 PLN		
sildenafil	142 985 CAD 433 073 PLN	4,882	dominujący sildenafil
leczenie podtrzymujące	156 998 CAD 475 516 PLN	3,174	183 676 CAD 556 318 PLN
Wyniki analizy dla monoterapii w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III			
riocyguat	375 719 CAD 1 137 978 PLN	3,117	ref
sildenafil	172 911 CAD 523 713 PLN	3,366	dominujący sildenafil
leczenie podtrzymujące	205 888 CAD 623 594 PLN		355 814 CAD 1 077 689 PLN
Wyniki analizy dla terapii skojarzonej w przypadku pacjentów z klasą czynnościową II			
riocyguat + ERA	742 909 CAD 2 250 123 PLN	4,175	ref
ERA	434 326 CAD 1 315 487 PLN	3,189	312 876 CAD 947 639 PLN
Wyniki analizy dla terapii skojarzonej w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III			
riocyguat + ERA	674 033 CAD 2 041 511 PLN	3,084	ref
ERA	448 729 CAD 1 359 110 PLN	2,661	533 035 CAD 1 614 456 PLN

1 CAD = 3,0288 PLN (na podstawie kursu NBP z dnia 13.03.2017 r.).

CAD – dolar kanadyjski; ERA – antagonisty receptora endoteliny; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość.

### 8.3.2 Coyle 2016

Opracowanie Coyle 2016 jest analizą ekonomiczną przeprowadzoną w celu określenia najbardziej korzystnej terapii w PAH. W analizie przeprowadzono porównanie efektywności kosztowej leków przyjmowanych doustnie z terapią podtrzymującą w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z PAH, u których zdiagnozowano II lub III klasę czynnościową wg NYHA. Analiza została przeprowadzona w Kanadzie z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w Ontario.

W modelu uwzględniono siedem stanów zdrowia: I, II, III i IV klasa czynnościowa NYHA z jedynie terapią doustną, klasa III i IV NYHA z terapią skojarzoną z epoprostenolem oraz zgon. Pacjenci mogą przechodzić pomiędzy stanami zdrowia po każdym 3-miesięcznym cyklu. Efektywności doustnych leków przeciw PAH zostały zaczerpnięte z przeprowadzonej wcześniej metaanalizy sieciowej. Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy (30 lat).

W modelu wykorzystano koszty związane z przyjmowaniem leków przeciw PAH (również specyficzne dla poszczególnych terapii np. koszty infuzji), koszty leków dodatkowych, koszty monitorowania oraz koszty leków w terapii podtrzymującej. Użyteczności przypisano dla każdej klasy czynnościowej NYHA.

Poniżej przedstawiono wyniki z opracowania Coyle 2016 (por. Tab. 25).

Tab. 25. Wyniki z opracowania Coyle 2016.

Interwencja	Koszty, CAD, PLN	QALY	ICUR, CAD, PLN
Wyniki analizy w przypadku pacjentów z klasą czynnościową II			
riocyguat	388 491 CAD 1 176 662 PLN	4,244	ref
sildenafil	146 254 CAD 442 974 PLN	4,663	dominujący sildenafil
Wyniki analizy w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III			
riocyguat	383 582 CAD 1 161 793 PLN	3,045	ref
sildenafil	181 119 CAD 548 573 PLN	3,284	dominujący sildenafil

1 CAD = 3,0288 PLN (na podstawie kursu NBP z dnia 13.03.2017 r.).

CAD – dolar kanadyjski; ERA – antagonisty receptora endoteliny; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; PLN – polski złoty; QALY – liczba lat życia skorygowana o jego jakość.

### 8.3.3 Podsumowanie

W odnalezionych analizach ekonomicznych terapię riocyguatem porównywano do terapii sildenafilem, ERA oraz do terapii podtrzymującej. Obie analizy wykazały, że sildenafil jest dominującą terapią w porównaniu do monoterapii riocyguatem. W przypadku porównania z terapią podtrzymującą, ICUR wyniósł 556 318 PLN dla populacji pacjentów w II klasie czynnościowej oraz 1 077 689 PLN dla populacji pacjentów w III klasie czynnościowej. Dla porównania terapii skojarzonej riocyguatu i leków typu ERA z monoterapią lekami typu ERA otrzymano ICUR równy 947 639 PLN oraz 1 614 456 PLN odpowiednio dla II i III klasy czynnościowej.

## 9 Aneks – dane NFZ dotyczące wartości refundacji w 2016 r.

Tab. 26. Wartość kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w 2016 r. – dane NFZ.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, mg	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość refundacji, PLN	Udział w sprzedaży, %	Cena efektywna, PLN	
riocyguat	Adempas <sup>®</sup>	0,5	5908229300305	28,00	48 360,50	1,4%	1 727,16	
		1,0	5908229300336	171,50	499 799,53	8,8%	2 914,28	
		1,5	5908229300367	162,00	577 586,82	8,3%	3 565,35	
		2,0	5908229300398	259,00	1 004 386,24	13,3%	3 877,94	
		2,5	5908229300428	1 329,57	5 156 005,18	68,2%	3 877,95	
bosentan	Bopaho <sup>®</sup>	62,5	5909991102807	1,00	323,75	100,0%	323,75	
	Bopaho <sup>®</sup>	125,0	5909991102869	390,95	618 520,26	11,5%	1 582,11	2 483,49*
	Bosentan Sandoza <sup>®</sup>	125,0	5909991100063	600,00	541 132,20	17,6%	901,89	
	Stayveer <sup>®</sup>	125,0	7640161080027	2 413,02	7 294 065,71	70,9%	3 022,79	
macytentan	Ospumit <sup>®</sup>	10,0	7640111931133	1 227,70	13 637 858,66	100,0%	11 108,46	
sildenafil	Revatio <sup>®</sup>	20,0	5909990423040	5 991,66	9 421 730,45	100,0%	1 572,47	

\* cena efektywna ważona ilością sprzedanych opakowań.

PLN – polski złoty.

## 10 Aneks – dane NFZ dotyczące wartości refundacji w styczniu-lutym 2017

r.

Tab. 27. Wartość kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w styczniu-lutym 2017 r. – dane NFZ.

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, mg	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość refundacji, PLN	Udział w sprzedaży, %	Cena efektywna, PLN
riocyguat	Adempas <sup>®</sup>	0,5	5908229300305	1,00	1 140,58	0,3%	1 140,58
		1,0	5908229300336	32,00	72 996,87	9,8%	2 281,15
		1,5	5908229300367	29,11	99 610,23	8,9%	3 421,73
		2,0	5908229300398	49,00	190 019,37	15,0%	3 877,95
		2,5	5908229300428	214,86	833 205,59	65,9%	3 877,95
bosentan	Bopaho <sup>®</sup>	62,5	5909991102807	0,00	0,00	0,0%	0,00
	Bopaho <sup>®</sup>	125,0	5909991102869	0,00	0,00	0,0%	0,00
	Bosentan Sandoza <sup>®</sup>	125,0	5909991100063	167,07	167 410,56	33,7%	1 002,04
	Stayveer <sup>®</sup>	125,0	7640161080027	328,79	909 248,46	66,3%	2 765,41
macytentan	Ospumit <sup>®</sup>	10,0	7640111931133	199,00	2 212 582,83	100,0%	11 118,51
sildenafil	Revatio <sup>®</sup>	20,0	5909990423040	777,96	1 211 447,27	100,0%	1 557,22

\* cena efektywna ważona ilością sprzedanych opakowań.

PLN – polski złoty.

# 11 Aneks – omówienie załączonych plików MS Excel

## 11.1 Plik HQ\_Adempas\_CMA\_2017.xlsx

Analizowany plik umożliwia przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów – porównania riocyguatu w monoterapii oraz w skojarzeniu z bosentanem względem terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

Wszystkie obliczenia przeprowadzone w analizie zestawiono w skoroszytcie MS Excel HQ\_Adempas\_CMA\_2017.xlsx. Plik zawiera następujące arkusze:

- „użytkownik” – arkusz, w którym użytkownik może wybrać scenariusz analizy oraz zmienić wartości parametrów wejściowych, są w nim również wyświetlane wyniki przeprowadzonej analizy,
- „wyniki” – wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz szacowania progowej ceny zbytu netto,
- „obliczenia” – arkusz, w którym wyliczono koszty analizowanych terapii z uwzględnieniem podanego horyzontu czasowego oraz stopy dyskontowania,
- „parametry” – arkusz zawierający dane wejściowe stosowane w danym momencie w celu dalszych obliczeń,
- „miesięczny koszt terapii” – arkusz, w którym wyliczono miesięczne koszty terapii,
- „ceny” – koszty opakowań leków zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ (zakładka „lista ref maj”) dla wariantu bez RSS oraz ceny efektywne wyliczone na podstawie danych NFZ dla wariantu z RSS,
- „analiza progowa” – arkusz, w którym oszacowano progowe ceny zbytu netto riocyguatu (jednakowe dla każdej z prezentacji),
- „lista ref maj” – arkusz z danymi źródłowymi; Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych od 1 maja 2017 r., dostępnych w ramach programu lekowego,
- „DGL 2016” – arkusz z danymi źródłowymi; dane NFZ o wartości refundacji w 2016 r.,
- „DGL sty 2017” – arkusz z danymi źródłowymi; dane NFZ o wartości refundacji w styczniu 2017 r.,
- „DGL luty 2017” – arkusz z danymi źródłowymi; dane NFZ o wartości refundacji w styczniu-lutym 2017 r.



# Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram QUOROM). ..... 33

## Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS. ....	10
Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS. ....	10
Tab. 3. Dane dotyczące sprzedaży bosentanu w dawce 125 mg w 2016 r. ....	14
Tab. 4. Zestawienie badań wykonywanych w ramach programu. ....	16
Tab. 5. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie. ....	18
Tab. 6. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości. ....	19
Tab. 7. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w monoterapii – wariant z RSS. ....	20
Tab. 8. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant z RSS. ....	21
Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w monoterapii – wariant bez RSS. ....	21
Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant bez RSS. ....	22
Tab. 11. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant z RSS. ....	23
Tab. 12. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant z RSS. ....	24
Tab. 13. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant bez RSS. ....	24
Tab. 14. Wyniki scenariusza A analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant bez RSS. ....	25
Tab. 15. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant z RSS. ....	26
Tab. 16. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant z RSS. ....	26
Tab. 17. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w monoterapii – wariant bez RSS. ....	27
Tab. 18. Wyniki scenariusza B analizy wrażliwości dla riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem – wariant bez RSS. ....	27
Tab. 19. Miesięczny koszt porównywanych terapii – wariant z RSS. ....	28
Tab. 20. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 09.03.2017 r. ....	31
Tab. 21. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 09.03.2017 r. ....	31
Tab. 22. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych. ....	34
Tab. 23. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych. ....	34
Tab. 24. Wyniki z opracowania CADTH 2015. ....	34
Tab. 25. Wyniki z opracowania Coyle 2016. ....	36

Tab. 26. Wartość kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w 2016 r. – dane NFZ. ....	37
Tab. 27. Wartość kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w styczniu-lutym 2017 r. – dane NFZ.....	38

# Bibliografia

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Adempas 2017** ██████████ Riocyguat (Adempas<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017.
- BIA Adempas 2017** ██████████ Riocyguat (Adempas<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP). Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2017.
- ChPL Adempas** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Adempas<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf), ostatni dostęp: 2017.01.25.
- ChPL Bopaho** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bopaho. [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_bopaho\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_bopaho_0.pdf), ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- ChPL Bosentan Sandoz** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bosentan Sandoz. [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_bosentan\\_sandoz\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_bosentan_sandoz_0.pdf), ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- ChPL Opsumit** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Opsumit<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002697/WC500160899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf), ostatni dostęp: 2017.01.25.
- ChPL Revatio** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Revatio<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000638/WC500055840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf), ostatni dostęp: 2017.01.25.
- ChPL Stayveer** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Stayveer<sup>®</sup>,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002644/WC500145145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002644/WC500145145.pdf), ostatni dostęp: 2017.01.25.
- dane NFZ 2016** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie 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 - grudzień 2016 r.  
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html>, ostatni dostęp: 2017.04.26.
- dane NFZ 2017** Informacja 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-luty 2017 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html>, ostatni dostęp: 2017.05.27.

<b>kurs NBP</b>	Narodowy Bank Polski. <a href="http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html">http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html</a> , ostatni dostęp: 14.03.2017 r.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51). <a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/</a> , ostatni dostęp: 2017.04.27.
<b>Program lekowy B.68</b>	Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (tnp) (icd-10 i27, i27.0). <a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/</a> , ostatni dostęp: 2017.04.28.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie 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
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)