



IGNORANTIA NOCET

Trepulmix[®] (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.3

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 07.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 7 listopada 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.32.2022.MR.24 z dnia 13.10.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.


Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	21
6. Technika analityczna.....	22
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu.....	24
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	26
7.2.1. Prawdopodobieństwo przejść między klasami czynnościowymi wg WHO	26
7.2.2. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia	29
7.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu	29
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	31
7.4. Horyzont czasowy w modelu	32
7.5. Dyskontowanie.....	34
8. Analiza kosztów.....	34

8.1. Koszt leków	36
8.1.1. Dawkowanie leków	36
8.1.2. Ceny leków	37
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	38
	39
8.3. Koszty leczenia przeciwzakrzepowego	40
8.4. Koszty hospitalizacji	40
8.5. Koszt wizyt ambulatoryjnych	42
8.6. Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	43
8.7. Koszt leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego	44
8.7.1. Tlenoterapia	44
8.7.2. Blokery kanału wapniowego	44
8.7.3. Digoksyna	45
8.7.4. Leczenie przeciwzakrzepowe	45
8.7.5. Leki moczopędne (diuretyki)	45
8.7.6. Koszt hospitalizacji	45
8.7.7. Koszt wizyt ambulatoryjnych	46
8.7.8. Podsumowanie	46
8.8. Całkowity koszt różniący	46
9. Założenia i dane wejściowe	47
10. Wyniki analizy	52
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	52

10.2. Analiza minimalizacji kosztów	54
10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji	55
10.4. Analiza CUR	58
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	59
11.1. Analiza wartości skrajnych	59
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	72
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	74
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	74
13. Walidacja modelu	76
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	76
13.2. Walidacja konwergencji.....	79
13.3. Walidacja zewnętrzna	79
14. Ograniczenia i założenia	81
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	83
16. Dyskusja	84
17. Załączniki	86
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	86
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	86
17.1.2. Strategia wyszukiwania	86
17.1.3. Selekcja badań.....	87
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	89

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	89
17.1.6. Dodatkowy przegląd badań do oceny jakości życia	90
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	90
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	91
17.2.2. Strategia wyszukiwania	91
17.2.3. Selekcja badań.....	92
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	94
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	94
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	95
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95
18. Spis tabel	98
19. Spis rysunków	102
20. Bibliografia.....	103

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6-minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
BPA	ang. <i>balloon pulmonary angioplasty</i> – balonowa angioplastyka tętnic płucnych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTEPH	ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> – przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ERA	ang. <i>endothelin receptor antagonists</i> – antagoniści receptora endotelinowego
EUR	euro
FC	ang. <i>functional class</i> – klasa czynnościowa według WHO
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association (classification)</i> – skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
PAPm	ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i> – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
PDE-5	ang. <i>type 5 phosphodiesterase inhibitors</i> – inhibitory fosfodiestrazy typu 5
PEA	ang. <i>pulmonary endarterectomy</i> – endarterektomia płucna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PVR	ang. <i>pulmonary vascular resistance</i> – naczyniowy opór płucny

Skrót	Rozwinięcie
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIOC	riocyguat
RR	ang. <i>relative risk</i> – względne ryzyko
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	błąd standardowy
sGC	ang. <i>soluble guanylate cyclase</i> - rozpuszczalna cyklaza guanylowa
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TK	tomografia komputerowa
TNP	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	ang. <i>treprostynil</i> – treprostynil
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce treprostynilu (Trepulmix®) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy w III lub IV klasie czynnościowej (FC) według WHO oraz:

- z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) lub
- trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie treprostynil (TRE) porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. riocyguatem (RIOG). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak uwzględnić grupę chorych, u których zastosowanie riocyguatu będzie niemożliwe ze względu na przeciwwskazania lub będzie musiało zostać przerwane z powodu braku tolerancji leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do oceny opłacalności stosowania TRE w skojarzeniu z RIOG względem RIOG wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (CUA), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach uzupełniającej oceny skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii w leczeniu chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) opisanej w *Analizie klinicznej*. Należy przy tym podkreślić, iż tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) to choroby o podobnej etiologii i zbliżonym obrazie klinicznym.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych w ramach CUA opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty leczenia przeciwzakrzepowego, koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty po zakończeniu terapii w programie lekowym.

Z kolei do oceny opłacalności TRE w monoterapii względem RIOC wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Uzasadnieniem wykonania CMA było niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją stosowaną w monoterapii a komparatorem. W analizie tej, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono jedynie koszty leków jako najistotniejszą kategorię kosztów różniących.

Analizy CUA i CMA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) odpowiednio w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analiz przeprowadzono analizy wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Trepulmix®, wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem finansowanie treprostynilu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie TRE u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu CTEPH oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna, zarówno w zakresie porównania terapii skojarzonej (TRE+RIOC) z monoterapią (RIOC) jak i porównania TRE vs RIOC, opiera się na wykonanych od podstaw modelach (modele wykonane *de novo*), w których uwzględniono wyniki porównania dla terapii skojarzonej względem monoterapii oraz monoterapii TRE vs RIOC w leczeniu CTEPH. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu CUA (porównanie terapii skojarzonej vs monoterapii) przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia. Uwzględniając fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ze względu na brak możliwości wykazania przewagi monoterapii TRE vs RIOC analiza ekonomiczna dla tego porównania została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, a zatem przeprowadzono kalkulację kosztów (nie było potrzeby modelowania efektów zdrowotnych).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o modele Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W analizie CMA ograniczono się do 5-letniego horyzontu czasowego.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Badanie *CTREPH* stanowi podstawę do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie treprostynilu w populacji chorych na CTEPH. Zostało ono przeprowadzone dla porównania 2 dawek treprostynilu, przy czym należy podkreślić, że grupa kontrolna przyjmowała niską dawkę leku. Skuteczność stosowania TRE w wysokiej dawce (ok. 30 ng/kg/min) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą TRE w niskiej dawce (ok. 3 ng/kg na minutę) – *CTREPH*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji tj. 24 tygodnie. Analizowano m.in. następujące kategorie punktów końcowych: dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu w 12 i 24 tyg. leczenia oraz zmiana klasy czynnościowej wg WHO / NYHA. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji stosowanej w wysokiej dawce dla wyżej wskazanych punktów końcowych.

Ponadto w ramach przeglądu systematycznego w Analizie klinicznej odnaleziono badanie *CHEST-1* dotyczące porównania RIOC względem PLC oraz jego kontynuację – badanie *CHEST-2*, w którym wszyscy chorzy byli leczeni RIOC a wyniki zostały przedstawione w grupach zgodnie z pierwotnym przydziałem chorych, tj. RIOC-RIOC oraz PLC/RIOC.

Przeprowadzono ocenę ich homogeniczności badań *CTREPH* i *CHEST-1/ CHEST-2*, w wyniku której stwierdzono znaczącą heterogeniczność, która w opinii analityków jest na tyle znacząca, że może mieć wpływ na wyniki uzyskiwane w porównaniu pośrednim.

W *Analizie klinicznej* dokonano oceny korzyści płynących z monoterapii i terapii skojarzonej stosowanych w leczeniu CTEPH na podstawie odnalezionych przeglądów i metaanaliz w obszarze leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). Terapia skojarzona jest standardem leczenia w przebiegu PAH, a dane z badań m.in. dla TRE potwierdzają zastosowanie tego podejścia terapeutycznego również w CTEPH. W ramach wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny *Lajoie 2016*. Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania oceniające wpływ dodatkowych terapii skojarzonych specyficznych dla PAH (zarówno wstępnych, jak i sekwencyjnych) w porównaniu z podstawową monoterapią specyficzną dla PAH u dorosłych chorych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w ramach przeglądu *Lajoie 2016* było pogorszenie stanu klinicznego (obejmujące wszystkie zdarzenia¹). Pogorszenie stanu klinicznego występowało istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących monoterapię (28%) niż u chorych leczonych terapią skojarzoną (17%). Wartość parametru RR w analizie zbiorczej wyniosła 0,65 (95%CI: 0,58; 0,72).

W badaniu *Lajoie 2016* przedstawiono również wyniki metaanalizy w subpopulacjach chorych, uwzględniając podział na klasę stosowanych leków, czas trwania badania, schemat terapii w badaniu, typ PAH, klasę czynnościową wg WHO oraz wynik 6MWD. W przypadku prostanoidów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między monoterapią, a terapią skojarzoną, wartość RR wyniosła 0,72 (95% CI 0,44; 1,16), przy czym należy wskazać na trend w kierunku przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią, który jest spójny z wnioskami uzyskanymi dla pozostałych podgrup wyróżnionych ze względu na klasy leków, jak również z wnioskiem ogółem, który jednoznacznie wskazuje na istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej względem monoterapii.

¹ Obejmuje pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do zgonu z dowolnej przyczyny, pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do hospitalizacji w związku z PAH, pogorszenie stanu klinicznego skutkujące przeszczepieniem płuca, pogorszenie stanu klinicznego skutkujące rozpoczęciem pozajelitowego leczenia prostaglandyną oraz pogorszenie stanu klinicznego w związku z progresją dającą objawy

Należy zaznaczyć, że bez względu na stopień zaawansowania choroby (I-IV klasa czynnościowa wg WHO) pogorszenie stanu klinicznego występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej terapię skojarzoną niż monoterapię (RR=0,64; 95% CI: 0,50;0,82 w grupie chorych z I lub II klasą czynnościową oraz RR=0,69; 95% CI: 0,61; 0,77 w grupie chorych z III lub IV klasą czynnościową). Również w przypadku podziału wg schematu terapii zastosowanego w badaniu (dodana terapia sekwencyjna vs wstępna terapia skojarzona) czasu trwania badania (>6 mies. Vs ≤6 mies.) oraz typu PAH (IPAH vs APAH) niezależnie od podgrupy chorych pogorszenie stanu klinicznego występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej terapię skojarzoną niż monoterapię.

W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano pogorszenie stanu klinicznego zależnie od pierwszego zdarzenia (zgon, przyjęcie do szpitala w związku z PAH, przeszczepienie płuca, intensyfikacja leczenia, w tym rozpoczęcie pozajelitowego leczenia prostaglandyną lub progresja dająca objawy). U chorych stosujących monoterapię oraz leczonych terapią skojarzoną pogorszenie stanu klinicznego:

- prowadzące do zgonu z dowolnej przyczyny stwierdzono odpowiednio u 4% i 3% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,92;
- prowadzące do hospitalizacji w związku z PAH stwierdzono odpowiednio u 15% i 10% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,71;
- skutkujące przeszczepieniem płuca stwierdzono u mniej niż 1% chorych w obu grupach – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,56;
- skutkujące rozpoczęciem pozajelitowego leczenia prostaglandyną stwierdzono odpowiednio u 3% i 1% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,38;
- w związku z progresją dającą objawy stwierdzono odpowiednio u 15% i 8% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,53.

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w przypadku pogorszenia stanu klinicznego prowadzącego do zgonu i skutkującego przeszczepieniem płuca. Homogeniczność populacji w poszczególnych grupach była wysoka (wartość I^2 zawierała się w przedziale od 0 do 37%).

W ramach dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych oceniano również częstość występowania zgonów ogółem (11% chorych stosujących monoterapię oraz 8% chorych leczonych terapią skojarzoną) i zgonów związanych z PAH (9% chorych stosujących monoterapię oraz 7% chorych leczonych terapią skojarzoną), częstość poprawy klasy czynnościowej wg WHO (22% chorych stosujących monoterapię oraz 27% chorych leczonych

terapią skojarzoną) i pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO (16% chorych stosujących monoterapię oraz 13% chorych leczonych terapią skojarzoną) oraz częstość przerwania terapii (10% chorych stosujących monoterapię oraz 14% chorych leczonych terapią skojarzoną). Również w przypadku dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych gorsze wyniki raportowano u chorych stosujących monoterapię – u większego odsetka stwierdzono występowanie zgonów (RR=0,86), zgonów związanych z PAH (RR=0,77) i pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO (RR=0,84) niż u chorych po terapii skojarzonej, przy czym różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Poprawa klasy czynnościowej wg WHO występowała istotnie statystycznie u chorych leczonych terapią skojarzoną niż u chorych otrzymujących monoterapię (RR=1,19).

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora / komparatorów wykorzystano następujące punkty końcowe:

- ⊕ pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO;
- ⊕ poprawa klasy czynnościowej wg WHO.

zaprezentowane w przeglądzie systematycznym *Lajoie 2016*.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (tabela z aktywnym łączem).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania TRE w wysokiej dawce (ok. 30 ng/kg/min) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym oceniono na podstawie badania RCT z grupą kontrolną otrzymującą TRE w niskiej dawce (ok. 3 ng/kg na minutę) – *CTREPH*. Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. 24 tygodnie. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce (odpowiednio u 17% i 19,2% chorych). Należy zauważyć, że żaden chory otrzymujący interwencję badaną nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (w porównaniu do 1 chorego (1,9%) z grupy kontrolnej). Również w przypadku innych kategorii zdarzeń: ciężkich zdarzeń prowadzących do hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych ogółem czy zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odsetki w obu porównywanych grupach były zbliżone.

Na podstawie oceny homogeniczności badań *CTREPH* i *CHEST-1/CHEST-2* stwierdzono, iż istnieje znacząca rozbieżność pomiędzy badaniami w zakresie okresów obserwacji, dla których raportowano dane o częstości zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę powyższe podjęto decyzję o odstąpieniu od przeprowadzenia zarówno porównania pośredniego, jak również uznano za niezasadne zestawienie wyników TRE względem RIOC.

Treprostynil jest lekiem o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Porównanie względem riocyguatu pomimo wielu ograniczeń daje podstawy do wnioskowania o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie obydwu interwencji. Treprostynil jest pierwszym lekiem, który uzyskał rejestrację u chorych na CTEPH w IV klasie czynnościowej. Stanowi to odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną tej grupy chorych. Wnioski z niniejszej analizy są spójne z wnioskiem sformułowanym przez EMA, w którym wskazano, że treprostynil jest lekiem szczególnie potrzebnym w populacji chorych, u których riocyguat nie może być zastosowany, bądź nie jest tolerowany oraz tych, których obciążenie chorobą odzwierciedla się kwalifikacją do IV klasy czynnościowej wg NYHA/WHO.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania treprostynilu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

W niniejszej analizie nie uwzględniono zatem wyników w zakresie zdarzeń niepożądanych, z uwagi na przytoczone wyżej uzasadnienia.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazaną w *Analizie klinicznej* istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej względem monoterapii oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej w przypadku porównania TRE+RIOC vs RIOC zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy monoterapią TRE vs RIOC, w analizie ekonomicznej dla tego porównania zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora / komparatorów.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progami opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania TRE+RIOC vs RIOC oraz TRE vs RIOC w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa, z tym że dla porównania TRE vs RIOC założono brak różnic w efekcie terapeutycznym pomiędzy oboma porównywalnymi technologiami.

Poniższe opisy zamieszczone w tym rozdziale dotyczą modelu CUA, wykorzystano do oceny opłacalności terapii skojarzonej TRE + RIOC vs RIOC. W przypadku CMA nie rozpatrywano przejść między stanami w modelu a jedynie porównano koszty 5-letnich terapii TRE vs RIOC biorąc pod uwagę jedynie koszty leków.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu CUA uwzględniono pięć stanów zdrowia reprezentujących postęp choroby od łagodnego nasilenia do śmierci, opartych na klasach czynnościowych WHO. Klasyfikacja czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia – WHO-FC (*World Health Organization functional class*), jest zaadaptowaną na potrzeby chorych z nadciśnieniem płucnym klasyfikacją NYHA (*New York Heart Association*), stosowaną u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Chory zostaje przyporządkowany do jednej z czterech klas na podstawie ograniczenia stopnia aktywności fizycznej oraz towarzyszących objawów klinicznych. Charakterystykę poszczególnych klas czynnościowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg wytycznych ESC i ERS 2015*

Klasyfikacja czynnościowa	Opis
Klasa I	Chorzy z PH bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
Klasa II	Chorzy z PH powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
Klasa III	Chorzy z PH powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
Klasa IV	Chorzy z PH niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności prawej komory. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

*klasyfikacja zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku

Początkowe rozmieszczenie chorych według klas czynnościowych przyjęto na podstawie badania CTREPH. Spośród 105 pacjentów włączonych do badania, odpowiednio 6%, 86% i

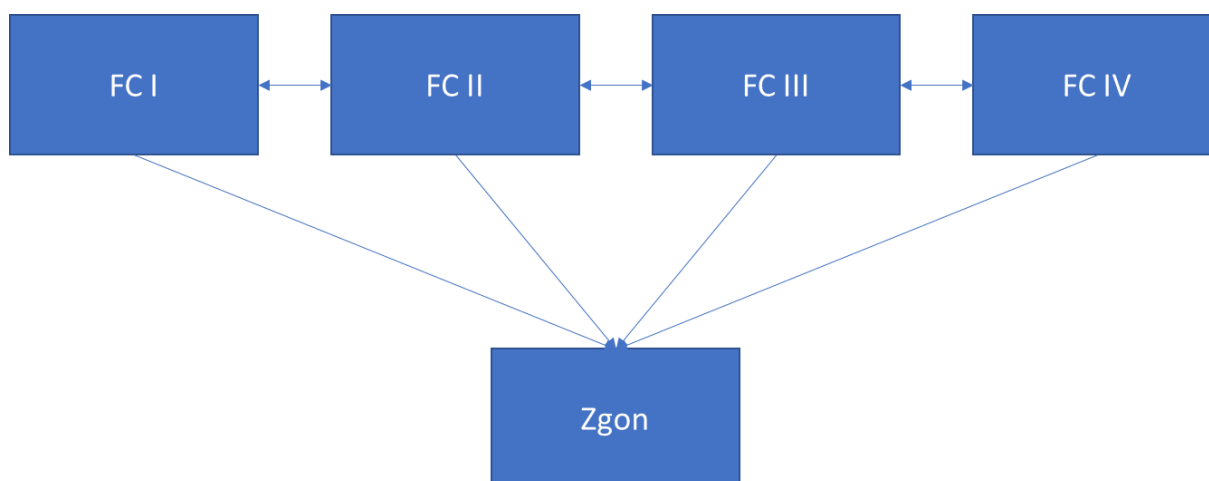
8% przypisano do klas czynnościowych II, III i IV. [REDACTED]

Początkowy wiek chorego, masa ciała oraz odsetek kobiet również określono na podstawie charakterystyki chorych włączonych do badania CTREPH. Średni wiek w kohorcie włączonej do badania wynosił 64 lata, średnia masa ciała 78,7 kg, a 47% chorych stanowiły kobiety.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 4-tygodniowych w horyzoncie dożywotnym (ocena skuteczności zaczerpnięta z badań klinicznych odbywała się zazwyczaj w tygodniu będącym wielokrotnością liczby 4). Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu / kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.2.1. Prawdopodobieństwo przejść między klasami czynnościowymi wg WHO

Macierz przejść między stanami w modelu (a więc pomiędzy klasami czynnościowymi wg WHO) w ramieniu komparatora (monoterapia RIOC) została przyjęta na podstawie wyników próby klinicznej *CHEST-1*, w której w okresie obserwacji równym 16 tygodni (faza zaślepienia) porównywano RIOC vs PLC w leczeniu nieoperacyjnego bądź nawracającego CTEPH. W analizie przyjęto, iż z uwagi na konieczność dołączenia kolejnego leku w terapii (w tym przypadku TRE do RIOC) do dotychczas stosowanego wykazywany jest brak korzyści terapeutycznych z dalszego leczenia w ramach monoterapii. Stąd w przypadku szacowania przejść między stanami w modelu nie brano pod uwagę wyników dla ramienia RIOC z badania *CHEST-1* a wyniki dla ramienia PLC. Wiąże się to z faktem, iż korzyść z leczenia RIOC określona na podstawie badania *CHEST-1* nie może zostać przypisano leczeniu, które wymaga dodania kolejnego leku z uwagi na niesatysfakcjonujące dotychczasowe leczenie. W ramieniu PLC po 16 tygodniach badania *CHEST-1* zaobserwowano, iż 15% polepszyło a 7% pogorszyło swój wynik w klasie czynnościowej wg WHO (w ramieniu RIOC odpowiednio 33% i 5%). Na tej podstawie skonstruowano macierz przejść między stanami w ramieniu komparatora, przeliczając prawdopodobieństwa zaczerpnięte z badania *CHEST-1* (mierzone w 16. tygodniu) na prawdopodobieństwa w cyklu (4-tygodniowe). Założono, iż korzyść związana z polepszeniem stanu zdrowia (przejście do niższej klasy czynnościowej) będzie obserwowana tylko w ciągu pierwszych 16. tygodni leczenia, po tym okresie przyjęto, iż przejścia do stanów oznaczających poprawę stanu zdrowia nie są możliwe – pacjent może tylko pozostawać w dotychczasowym stanie lub mogło nastąpić pogorszenie stanu zdrowia. W analizie przyjęto, iż przejścia mogą zachodzić jedynie pomiędzy sąsiednimi stanami, a prawdopodobieństwo przejścia nie zależy od wyjściowego stanu zdrowia (tak samo prawdopodobne jest przejście ze stanu FC III do FC IV jak ze stanu FC II do FC III itd.).

W poniższych tabelach przedstawiono skalkulowane macierze przejść między stanami (w cyklach 4-tygodniowych) w ramieniu komparatora w okresie pierwszych 16 tygodni oraz w okresie po 16. tygodniu leczenia.

Tabela 2.
Macierz przejść między stanami w ramieniu komparatora – do 16 tygodni leczenia

Klasa czynnościowa (z/do)	FC I	FC II	FC III	FC IV
FC I	98,2%	1,8%	0,0%	0,0%
FC II	4,0%	94,2%	1,8%	0,0%
FC III	0,0%	4,0%	94,2%	1,8%
FC IV	0,0%	0,0%	4,0%	96,0%

Tabela 3.
Macierz przejść między stanami w ramieniu komparatora – po 16 tygodniu leczenia

Klasa czynnościowa (z/do)	FC I	FC II	FC III	FC IV
FC I	98,2%	1,8%	0,0%	0,0%
FC II	0,0%	98,2%	1,8%	0,0%
FC III	0,0%	0,0%	98,2%	1,8%
FC IV	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%

W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono możliwości przechodzenia do lepszych stanów w pierwszych 16 tygodniach leczenia w trakcie terapii RIOO.

W ramach *Analizy klinicznej* dokonano porównania wyników dotyczących skuteczności terapii skojarzonej i monoterapii w PAH. Przedstawione wyniki wskazują, iż częstość pogorszenia stanu klinicznego na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs monoterapią jest mniejsza o 35% (RR = 0,65) [Lajoie 2016]. W opracowaniu wskazano także, iż częstość poprawy klasy czynnościowej wg WHO na podstawie metaanalizy w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię zwiększa się o 19% (RR = 1,19), a częstość pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO zmniejsza się o 16% (RR = 0,84). Na tej podstawie zaimplementowano relatywny efekt zdrowotny z wprowadzenia terapii skojarzonej poprzez modyfikacje początkowej macierzy przejść między stanami w modelu dla komparatora o wartości wskaźników RR i oszacowanie macierzy przejść w ramieniu interwencji wnioskowanej. Uznano, iż ekstrapolacja wyników z prób klinicznych przeprowadzonych na chorych z PAH na wyniki osiągnięte przez chorych z CTEPH jest zasadna z uwagi na fakt, iż zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne i PAH, to choroby bardzo podobne histologicznie, co stanowi uzasadnienie dla stosowania w przebiegu CTEPH terapii medycznych specyficznych dla PAH.

Z uwagi na fakt, iż wyniki badań włączonych do metaanalizy Lajoie 2016 dotyczyły okresu obserwacji w większości przypadku nie dłuższego niż 16 tygodni, nie da się wysnuć jednoznacznych wniosków na temat przewagi w skuteczności klinicznej związanej z

długotrwałym stosowaniem terapii skojarzonej vs monoterapii. Niemniej na podstawie badania Skoro-Sajer 2007, opisującego długotrwałe stosowanie TRE w populacji chorych na CTEPH, wykazano, iż po 6 miesiącach terapii treprostynilem klasa czynnościowa WHO/NYHA poprawiła się u 13 chorych i pozostała niezmieniona u 12 chorych, a zmiana klasy czynnościowej względem wartości początkowej była statystycznie istotna. Po 12 zaś miesiącach leczenia TRE 5 chorych zakwalifikowano do klasy czynnościowej II, 13 chorych pozostało w klasie III, a jeden chory w klasie IV (przed rozpoczęciem terapii TRE 11 chorych zakwalifikowano do klasy czynnościowej III, a 14 – do IV). Autorzy wskazują na wysoką skuteczność TRE w zakresie poprawy stanu klinicznego chorych – u większości chorych, którzy w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu było w IV klasie czynnościowej już po 6 miesiącach leczenia uzyskało poprawę klasy czynnościowej i efekt ten został utrzymany do 12 miesięcy. Przekładając to na skuteczność terapii skojarzonej z włączeniem TRE przyjęto, iż poprawa związana z przechodzeniem do niższych klas czynnościowych wg WHO będzie utrzymywać się do 52 tygodnia.

W poniższej tabeli przedstawiono skalkulowaną macierz przejść między stanami (w cyklach 4-tygodniowych) w ramieniu interwencji wnioskowanej w okresie pierwszych 52 tygodni.

Tabela 4.
Macierz przejść między stanami w ramieniu interwencji wnioskowanej – do 52 tygodni leczenia

Klasa czynnościowa (z/do)	FC I	FC II	FC III	FC IV
FC I	98,5%	1,5%	0,0%	0,0%
FC II	4,7%	93,8%	1,5%	0,0%
FC III	0,0%	4,7%	93,8%	1,5%
FC IV	0,0%	0,0%	4,7%	95,3%

Po okresie 52 tygodni leczenia przyjęto, iż przejścia do stanów oznaczających poprawę lub pogorszenie stanu zdrowia w przypadku terapii skojarzonej nie są możliwe – pacjent może tylko pozostawać w dotychczasowym stanie.

Tabela 5.
Macierz przejść między stanami w ramieniu interwencji wnioskowanej – od 52 tygodnia leczenia

Klasa czynnościowa (z/do)	FC I	FC II	FC III	FC IV
FC I	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
FC II	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
FC III	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%

Klasa czynnościowa (z/do)	FC I	FC II	FC III	FC IV
FC IV	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%

W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono możliwości przechodzenia do lepszych stanów w okresie po 52 tygodniach leczenia TRE+RIOCI, a także wariant, w którym uwzględniono możliwości przechodzenia do gorszych stanów w okresie po 52 tygodniach leczenia TRE+RIOCI.

7.2.2. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

W modelu konieczne było określenie momentu, w którym dochodzi do oceny skuteczności leczenia i wskazania chorych, którzy nie odnoszą i najprawdopodobniej nie będą odnosić korzyści klinicznych z długookresowego stosowania terapii TRE+RIOCI lub RIOCI. W Programie lekowym B.74. Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27.0, I27.0 i/lub I26) jednym z kryteriów wyłączenia jest brak skuteczności leczenia, a ocena skuteczności leczenia powinna być wykonywana co 3 – 6 miesięcy w stanie jak najbardziej stabilnym. Oprócz wskazania częstotliwości monitorowania leczenia nie określono sposobów oceny skuteczności leczenia w programie lekowym. W analizie przyjęto zatem, iż pierwszy moment oceny skuteczności leczenia TRE+RIOCI lub RIOCI odbywać się będzie w 6 miesiącu leczenia (w analizie wrażliwości testowano moment 12 miesiąca leczenia), przy czym kryterium zaprzestania dalszego leczenia będzie pozostawanie w stanie zdrowia określonym jako klasa czynnościowa IV wg WHO.

7.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu

Zgodnie z wynikami metaanalizy Lajoie 2016 nie wykazano różnic w przeżyciu chorych pomiędzy stosowaniem terapii skojarzonej a monoterapią. W celu określenia przeżycia chorych z CTEPH zebrano informacje z literatury, w której opisano długoterminowe wyniki obserwacji chorych z CTEPH pod kątem przeżycia. Większość chorych w odnalezionych badaniach przyjmowała leki zarejestrowane w leczeniu PAH. Śmiertelność wyznaczono zatem w oparciu o odnalezione badania, które podsumowane zostały w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Śmiertelność chorych z CTEPH na podstawie odnalezionych badań

Źródło danych	Liczba obserwowanych (N)	Odsetek chorych z FC I/II	Odsetek chorych z FC III/IV	Przeżycie			
				Roczne	2-letnie	3-letnie	5-letnie
<i>Quadery 2018</i>	176	11%	89%	87%	b/d	63%	53%
	102	3%	97%	92%	b/d	75%	59%
<i>Taniguchi 2019</i>	343	34%	66%	90%	b/d	78%	65%
<i>Sandqvist 2021</i>	170	20%	80%	90%	b/d	75%	59%
<i>Saouti 2009</i>	84	30%	70%	93%	b/d	78%	68%
<i>Kozu 2019</i>	40	42%	58%	b/d	b/d	87%	84%
<i>Urushibara 2015</i>	63	38%	62%	b/d	b/d	b/d	85%
<i>Nishimura 2013</i>	95	35%	65%	b/d	b/d	b/d	87%
<i>Santos 2018</i>	47	43%	57%	96%	b/d	72%	72%
<i>Delcroix 2016</i>	275	18%	82%	88%	79%	70%	b/d
<i>Siennicka 2019</i>	127	20%	80%	b/d	85%	b/d	b/d
<i>Byrnes 2013</i>	b/d	b/d	b/d	73-93%	b/d	41-88%	53%-88%

Na podstawie przytoczonych badań zauważalny jest wpływ stanu zdrowia opisywanego w kategoriach klas czynnościowych wg WHO na przeżycie. W przypadku, gdy populacja składała się w przeważającej większości z chorych w FC III/IV, przeżycie było niższe niż gdy rozkład między klasami był bardziej symetryczny. Na podstawie badań *Quadery 2018*, *Taniguchi 2019*, *Sandqvist 2021* i *Delcroix 2016* – z uwagi, iż większość pacjentów ocenianych w powyższych badaniach znajdowała się w klasach czynnościowych III/IV – przypisano śmiertelność w grupie FC III i FC IV za pomocą funkcji wykładniczej. Roczne prawdopodobieństwa zgonu konwertowano następnie na prawdopodobieństwo w cyklu. Z kolei ryzyko zgonu w klasach I/II skalkulowano poprzez uwzględnienie HR między klasą FC I/II a III/IV, raportowanego w publikacji *Taniguchi 2019* (odnalezione badanie o największej próbie). W badaniu tym prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH z WHO FC III/IV jest 3,23 (95%CI: 1,85; 5,63) razy większe niż ryzyko zgonu pacjentów z WHO FC I/II.

Odpowiednie prawdopodobieństwa zgonu, wraz z wariantami minimalnym i maksymalnym, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Prawdopodobieństwo zgonu względem stanu zdrowia

Klasa czynnościowa	Roczne prawdopodobieństwo zgonu*	Min	Max	Prawdopodobieństwo zgonu w cyklu	Min	Max
FC III/IV	0,119	0,088	0,139	0,010	0,007	0,011
FC I/II	0,037	0,027	0,043	0,003	0,002	0,003

*Obliczeń dokonano z wykorzystaniem pakietu Solver dołączonego do MS Excel

W modelu dostosowano również wzrost prawdopodobieństwa zgonu związanego z wiekiem, tj. uwzględniono przeżycie chorych w populacji generalnej na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (dane za rok 2020), tak aby szacowane prawdopodobieństwa zgonu przypisane do klas czynnościowych nie były niższe niż prawdopodobieństwa w populacji generalnej na każdym poziomie wiekowym.

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania *Koegh 2007* odnalezionego w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 35-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą OS. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 457 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 457 cyklom, co przekłada się na 35-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie 35-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania

wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego B.74.*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty leczenia przeciwzakrzepowego;
- ⊕ koszt hospitalizacji;
- ⊕ koszt wizyt ambulatoryjnych;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego.

W perspektywie wspólnej uwzględniono dodatkowo koszty pomp infuzyjnych oraz materiałów zużywalnych i włączyć do podawania podskórnego leku.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszt przepisania i podania leków oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 8.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 8.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do Programu lekowego	Leczenie dotyczy chorych kontynuujących leczenie w programie lekowym
Koszt przepisania i podania leków	TRE jest przeznaczony do podawania podskórnego z zastosowaniem przenośnej pompy infuzyjnej. Założono, iż koszt pompy wraz z okresową kontrolą działania zostanie zawarty w koszcie hospitalizacji. Doustna droga podania RIOC uzasadnia zerowy koszt podania leku.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: Sprawozdania NFZ za rok 2020, 2021 i I poł. 2022 oraz publikacji *Schweikert 2014* i *Lajoie 2016*.

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

TREPROSTYNIL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Trepulmix®* określono, że w leczeniu CTEPH zalecana początkowa szybkość infuzji leku TRE wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min. W ramach dostosowania dawki szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie i pod nadzorem lekarza w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, przy której objawy choroby się zmniejszają i która jest tolerowana przez pacjenta. W fazie kontrolnej badania klinicznego u pacjentów z CTEPH średnia dawka po 12 miesiącach wynosiła 31 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach — 33 ng/kgmc./min, a po 48 miesiącach — 39ng/kg mc./min. W pierwszych 24 tygodniach badania średnie dawkowanie kształtowało się na poziomie opisanym w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Dawkowanie TRE w pierwszych 24 tygodniach badania klinicznego CTREPH

Tydzień	Średnia dawka (ng/kg mc./min)
3	4,78
6	11,56
9	19,66
12	29,15
24	29,11

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym *CTREPH*, wykorzystując ponadto informacje z ChPL o średnich dawkach w 12., 24. i 48. miesiącu. Dawkę między okresami o znanej średniej dawce interpolowano z uwzględnieniem przyrostu liniowego w interwałach tygodniowych. Po 48. miesiącu leczenia przyjęto średnią tygodniową dawkę z tygodni zawartych w okresie od 12 do 48 miesiąca. W analizie wrażliwości przetestowano dawkowanie ściśle odwzorowane zapisami w ChPL, tj. początkową dawkę 1,25 ng/kg mc./min, zwiększenie dawki o 1,25 ng/kg mc./min przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie

zwiększenie dawki o 2,5 ng/kg mc./min aż do osiągnięcia maksymalnej dawki równej 30 ng/kg mc./min.

Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (tabela z aktywnym łączyem).


RIOCYGUAT

Zgodnie z ChPL Adempas® w leczeniu CTEPH zalecana dawka początkowa RIOG to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin. Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi ≥ 95 mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową to 7,5 mg, np. 2,5 mg trzy razy dziennie.

8.1.2. Ceny leków

TREPROSTYNIL

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

 Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 10.).

RIOCYGUAT

Komparator jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 10.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)



8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wyznaczono koszt roczny leków. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

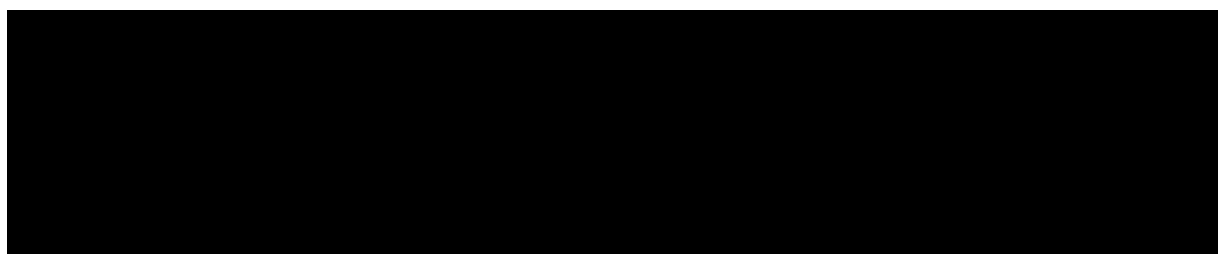


Tabela 12.



8.3. Koszty leczenia przeciwzakrzepowego

Pacjenci z nieoperacyjnym CTEPH wymagają przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego. W ramach analizy wyceniono koszt tego leczenia na podstawie dobowego dawkowania określonego przez WHO (DDD) oraz cen leków na liście A1 w grupie limitowej 21.0, *Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K*. Do określenia ważonego kosztu za DDD substancji wykorzystano także dane refundacyjne dotyczące kwot refundacji oraz liczby rozliczonych DDD substancji w roku 2020 i 2021 oraz 2022 od stycznia do sierpnia [*Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie NFZ za rok 2020*]. Koszt dobowy oraz koszt w cyklu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszty leczenia przeciwzakrzepowego (PLN)

Kategoria kosztów	Średni ważony koszt DDD – perspektywa płatnika publicznego	Średni ważony koszt DDD – perspektywa wspólna	Koszt w cyklu - perspektywa płatnika publicznego	Koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Leczenie przeciwzakrzepowe	0,14	0,34	3,93	9,41

8.4. Koszty hospitalizacji

Na podstawie Sprawozdania NFZ za rok 2020 zebrano statystyki dotyczące liczby chorych objętych programem lekowym B.74., w ramach którego finansowany jest RIOK w leczeniu CTEPH oraz liczby realizowanych świadczeń obejmujących hospitalizację związaną z wykonaniem programu. Odpowiednie dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Statystyki świadczeń dotyczących hospitalizacji w programie B.74.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba rozliczonych jednostek w 2020 roku w PL B.74.	Liczba chorych objętych programem	Liczba świadczeń w roku w przeliczeniu na chorego
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	54	62	0,9
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	150	86	1,7
Łącznie	n/d	204	148	2,6

Wartość punktową świadczeń określono na podstawie *Zarządzenia Programy lekowe*. W trakcie terapii RIOC przyjęto, iż średnia roczna liczba hospitalizacja wynosi 2,6.

W przypadku terapii skojarzonej przyjęto, iż zgodnie z wynikami metaanalizy *Lajoie 2016* u chorych stosujących monoterapię oraz leczonych terapią skojarzoną pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do hospitalizacji w związku z PAH stwierdzono odpowiednio u 15% i 10% chorych – parametr RR w analizie zbiorczej wyniósł 0,71. Ekstrapolując wyniki na chorych z CTEPH przyjęto, iż średnia roczna liczba hospitalizacji będzie o 29% niższa w przypadku terapii skojarzonej niż w monoterapii i wyniesie 1,9.

Koszt hospitalizacji w cyklu w zależności od prowadzonej terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszt hospitalizacji w cyklu (PLN)

Tabela 16.
Koszt hospitalizacji związany z rozpoczęciem leczenia TRE (PLN)

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem Programu lekowego	486,72	486,72

Lek Trepulmix® jest przeznaczony do podawania podskórnego. Produkt leczniczy jest podawany w postaci nierozcieńczonej w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą podskórnego cewnika z zastosowaniem przenośnej pompy infuzyjnej. Pacjentów należy dokładnie przeszkolić w zakresie obsługi i programowania pompy oraz podłączenia i obsługi zestawu do infuzji. W celu uniknięcia przerw w podawaniu produktu leczniczego pacjent musi mieć dostęp do zapasowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji podskórnej w razie przypadkowej awarii

sprzętu do podawania produktu leczniczego. W związku z tym w analizie wrażliwości przyjęto iż w ramach przeszkolenia, wytworzenia dostępu naczyniowego oraz udostępnienia cewnika realizowane będzie jednorazowe świadczenie „Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z wytworzeniem tunelu podskórnego przeznaczonego do użytku długoterminowego z hospitalizacją”, z wyceną punktową na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne* równą 1 352. Koszt punktu określono na podstawie Informatora o umowach NFZ – wynosi on 1 PLN.

8.5. Koszt wizyt ambulatoryjnych

Na podstawie Sprawozdania NFZ za rok 2020 zebrano statystyki dotyczące liczby chorych objętych programem lekowym B.74., w ramach którego finansowany jest RIOCI w leczeniu CTEPH oraz liczby realizowanych świadczeń obejmujących przyjęcie ambulatoryjne związane z wykonaniem programu. Odpowiednie dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Statystyki świadczeń dotyczących wizyt ambulatoryjnych w programie B.74.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba rozliczonych jednostek w 2020 roku w PL B.74.	Liczba chorych objętych programem	Liczba świadczeń w roku w przeliczeniu na chorego
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	826	268	3,1

Wartość punktową świadczenia określono na podstawie *Zarządzenia Programy lekowe*. W trakcie terapii RIOCI przyjęto, iż średnia roczna liczba wizyt ambulatoryjnych wynosi 3,1.

W przypadku terapii skojarzonej przyjęto tę samą roczną liczbę wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku.

Koszt wizyt ambulatoryjnych w cyklu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Koszt wizyt ambulatoryjnych w cyklu (PLN)

Kategoria kosztowa	Koszt w cyklu – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna
Koszt wizyt ambulatoryjnych	25,56

8.6. Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Na podstawie Sprawozdania NFZ za rok 2020 zebrano statystyki dotyczące liczby chorych objętych programem lekowym B.74., w ramach którego finansowany jest RIOCI w leczeniu CTEPH oraz liczby realizowanych świadczeń obejmujących diagnostykę w programie leczenia CTEPH. Odpowiednie dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Statystyki świadczeń dotyczących świadczeń w ramach diagnostyki w programie B.74.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba rozliczonych jednostek w 2020 roku w PL B.74.	Liczba chorych objętych programem	Liczba świadczeń w roku w przeliczeniu na chorego
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH)	5 137,60	58	265	0,2

Wartość punktową świadczenia określono na podstawie *Zarządzenia Programy lekowe*. W trakcie terapii RIOCI przyjęto, iż średnia roczna liczba świadczeń związanych z diagnostyką wynosi 0,2.

W przypadku terapii skojarzonej przyjęto tę samą roczną liczbę świadczeń związanych z diagnostyką w ciągu roku.

Koszt świadczeń diagnostycznych w cyklu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Koszt świadczeń diagnostycznych w cyklu (PLN)

Kategoria kosztowa	Koszt w cyklu – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna
Koszt świadczeń diagnostycznych	86,80

8.7. Koszt leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego

W celu określenia kosztu leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego sięgnięto do opracowania *Schweikert 2014*, w którym autorzy określają zużycie zasobów opieki zdrowotnej u chorych z CTEPH. Analizowano bazy danych i rejestry z sześciu europejskich krajów – Wielkiej Brytanii, Francji, Niemiec, Hiszpanii, Włoch i Szwecji. Liczba wizyt szpitalnych i ambulatoryjnych oraz odsetki chorych objętych leczeniem wspomagającym na podstawie publikacji *Schweikert 2014* przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Zużycie zasobów opieki zdrowotnej u chorych z CTEPH po zakończeniu leczenia w programie lekowym

Leczenie wspomagające	Odsetek chorych objętych leczeniem
Tlenoterapia	25,6%
Blokery kanału wapniowego	5,0%
Digoksyna	1,7%
Leczenie przeciwzakrzepowe	62,5%
Diuretyki (leki moczopędne)	59,2%
Świadczenie	Roczna liczba świadczeń
Hospitalizacja	1,8
Wizyta ambulatoryjna/wizyta u specjalisty	4,1

8.7.1. Tlenoterapia

Tlenoterapia domowa jest finansowana jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie. Koszt osobodnia terapii oszacowano na 11,49 PLN na podstawie *Zarządzenia świadczenia kontaktowane odrębnie*. Koszt w cyklu wynosi 321,72 PLN.

8.7.2. Blokery kanału wapniowego

W ramach analizy wyceniono koszt leczenia blokerami kanału wapniowego na podstawie dobowego dawkowania określonego przez WHO (DDD) oraz cen leków stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych 41.0, *Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny*, 42.0, *Antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkiloaminy – wrapamil* oraz 43.0, *Antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny – diltiazem*. Następnie oszacowano średni koszt dobowy oraz koszt w cyklu. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Koszty leczenia blokerami kanału wapniowego (PLN)

Kategoria kosztów	Średni koszt DDD – perspektywa płatnika publicznego	Średni koszt DDD – perspektywa wspólna	Koszt w cyklu - perspektywa płatnika publicznego	Koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Blokery kanału wapniowego	0,39	0,59	10,84	16,49

8.7.3. Digoksyna

Digoksyna nie jest refundowana ze środków publicznych. Koszt zaczerpnięto z apteki internetowej Medycyny Praktycznej. Odnaleziono cenę równą 2,90 PLN za opakowanie 30 tabl. po 0,25 mg i na podstawie DDD równego 0,25 mg wyznaczono dzienny koszt z perspektywy wspólnej równy 0,10 PLN. Koszt w cyklu wynosi 2,71 PLN.

8.7.4. Leczenie przeciwzakrzepowe

Koszt leczenia przeciwzakrzepowe wyznaczono analogicznie jak w rozdziale 8.2.

8.7.5. Leki moczopędne (diuretyki)

W ramach analizy wyceniono koszt leczenia diuretykami na podstawie dobowego dawkowania określonego przez WHO (DDD) oraz cen leków stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych 36.0, *Leki moczopędne – tiazydowe i sulfonamidowe* oraz 37.0, *Leki moczopędne - pętlowe*. Następnie oszacowano średni koszt dobowy oraz koszt w cyklu. Odpowiednio wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Koszty leczenia lekami moczopędnymi (PLN)

Kategoria kosztów	Średni koszt DDD – perspektywa płatnika publicznego	Średni koszt DDD – perspektywa wspólna	Koszt w cyklu - perspektywa płatnika publicznego	Koszt w cyklu - perspektywa wspólna
Leki moczopędne	0,24	0,35	6,65	9,86

8.7.6. Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji określono na podstawie JGP. Nie odnaleziono kodu ICD-10 obejmującego przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH). Założono, że koszty leczenia będą takie same jak dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (kod ICD-10 I27.0)

hospitalizowanych w ramach grupy D53. Wycena punktowa hospitalizacji wynosi dla grupy D53 5 551,00 PLN na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Koszt w cyklu przy rocznej liczbie hospitalizacji równej 1,8 wynosi 765,97 PLN.

8.7.7. Koszt wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyt ambulatoryjnych/wizyt w specjalisty określono na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Założono, iż wizyta będzie rozliczona w ramach świadczenia specjalistycznego 1-typu lub 2-typu. Wycena punktowa dla tych świadczeń wynosi odpowiednio 44,00 PLN i 75,00 PLN. Do wyceny przyjęto średnią z obu wartości.

Koszt w cyklu przy rocznej liczbie wizyt równej 4,1 wynosi 18,70 PLN.

8.7.8. Podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano wszystkie kategorie kosztów i łączny koszt leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego.

Tabela 24.

Podsumowanie kosztu leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego (PLN)

Leczenie	Odsetek chorych	Koszt dobowy NFZ	Koszt dobowy p. wspólna	Koszt w cyklu NFZ	Koszt w cyklu p. wspólna
Tlenoterapia	0,26	11,49	11,49	321,72	321,72
Blokery kanałów wapniowych	0,05	0,39	0,59	10,84	16,49
Digoksyna	0,02	0,00	0,10	0,00	2,71
Leczenie przeciwzakrzepowe	0,63	0,14	0,34	3,93	9,41
Leki moczopędne (diuretyki)	0,59	0,24	0,35	6,65	9,86
Świadczenie	Roczna liczba świadczeń	Koszt procedury	Koszt w cyklu NFZ	Koszt w cyklu p.wspólna	
Hospitalizacja	1,80	5 551,00	765,97	765,97	
Porada ambulatoryjna	4,10	59,50	18,70	18,70	
Łączny koszt w cyklu – p. NFZ			Łączny koszt w cyklu – p. wspólna		
873,97			879,62		

8.8. Całkowity koszt różniący

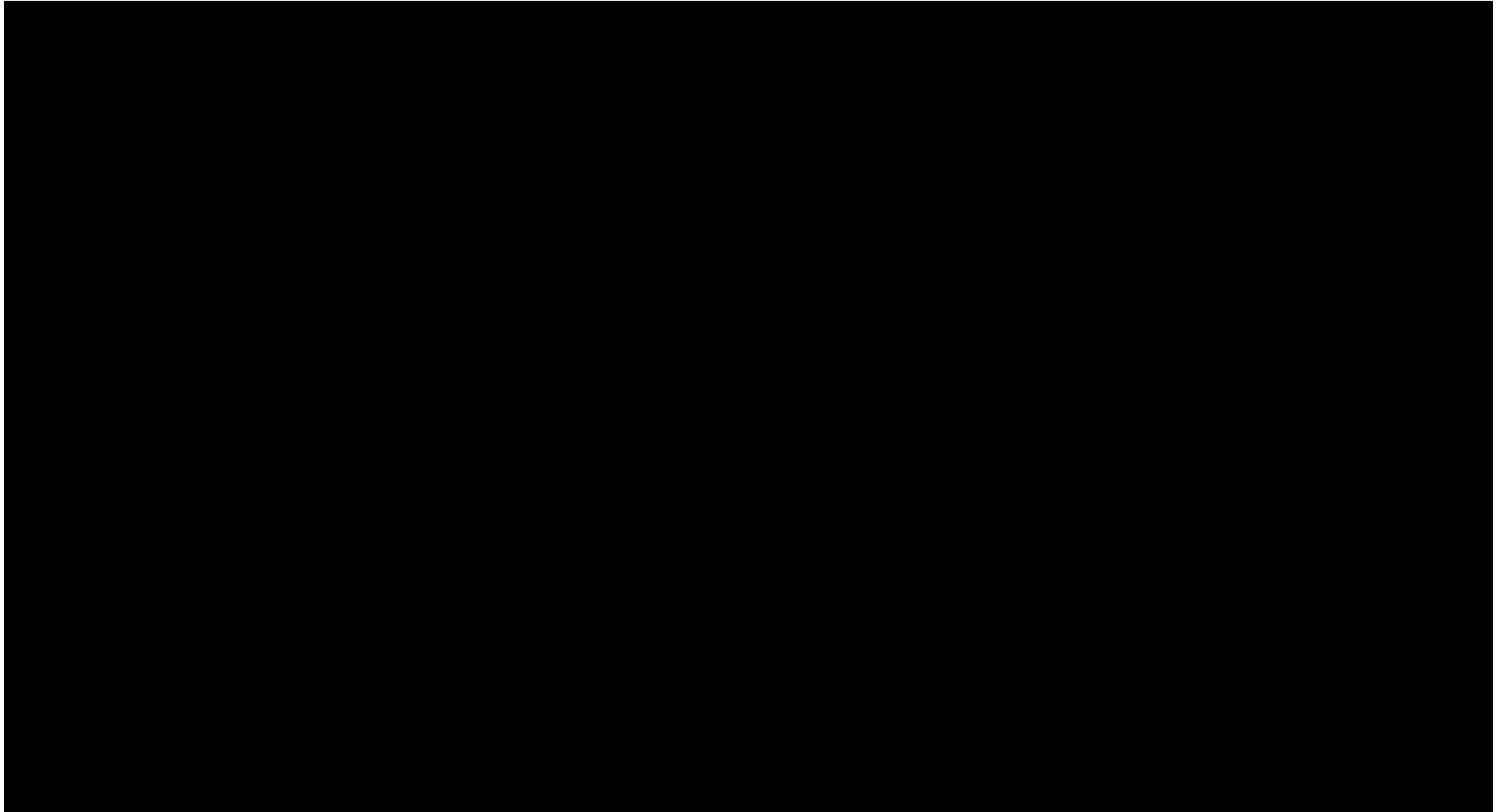
Z uwagi na fakt, iż dawkowanie technologii wnioskowanej nie jest stałe w czasie i podlega dostosowaniu w dłuższym okresie, odstąpiono od prezentowania całkowitych kosztów

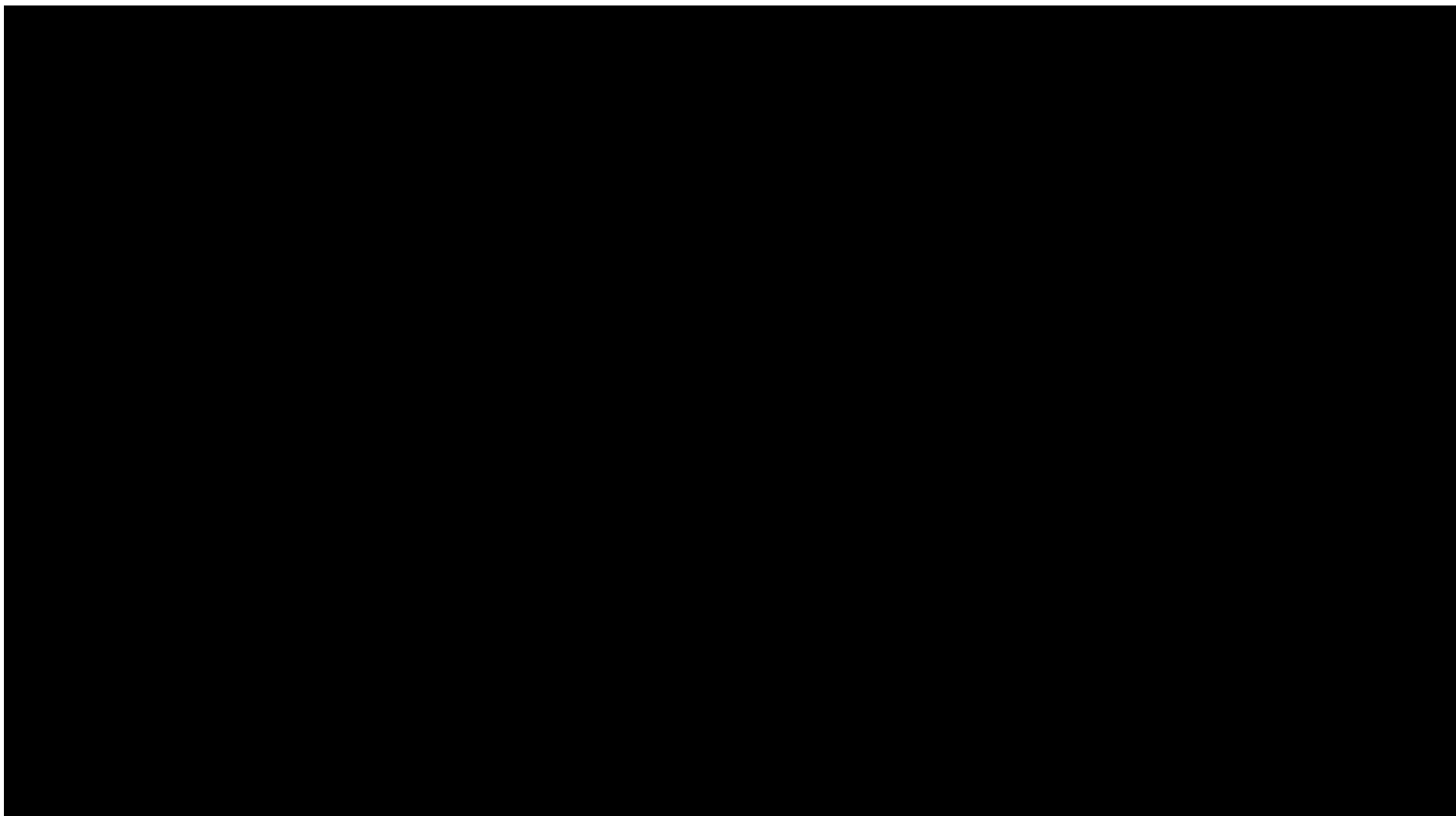
różniących ocenianych technologii medycznych. Wartości należałoby różnie interpretować w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory.

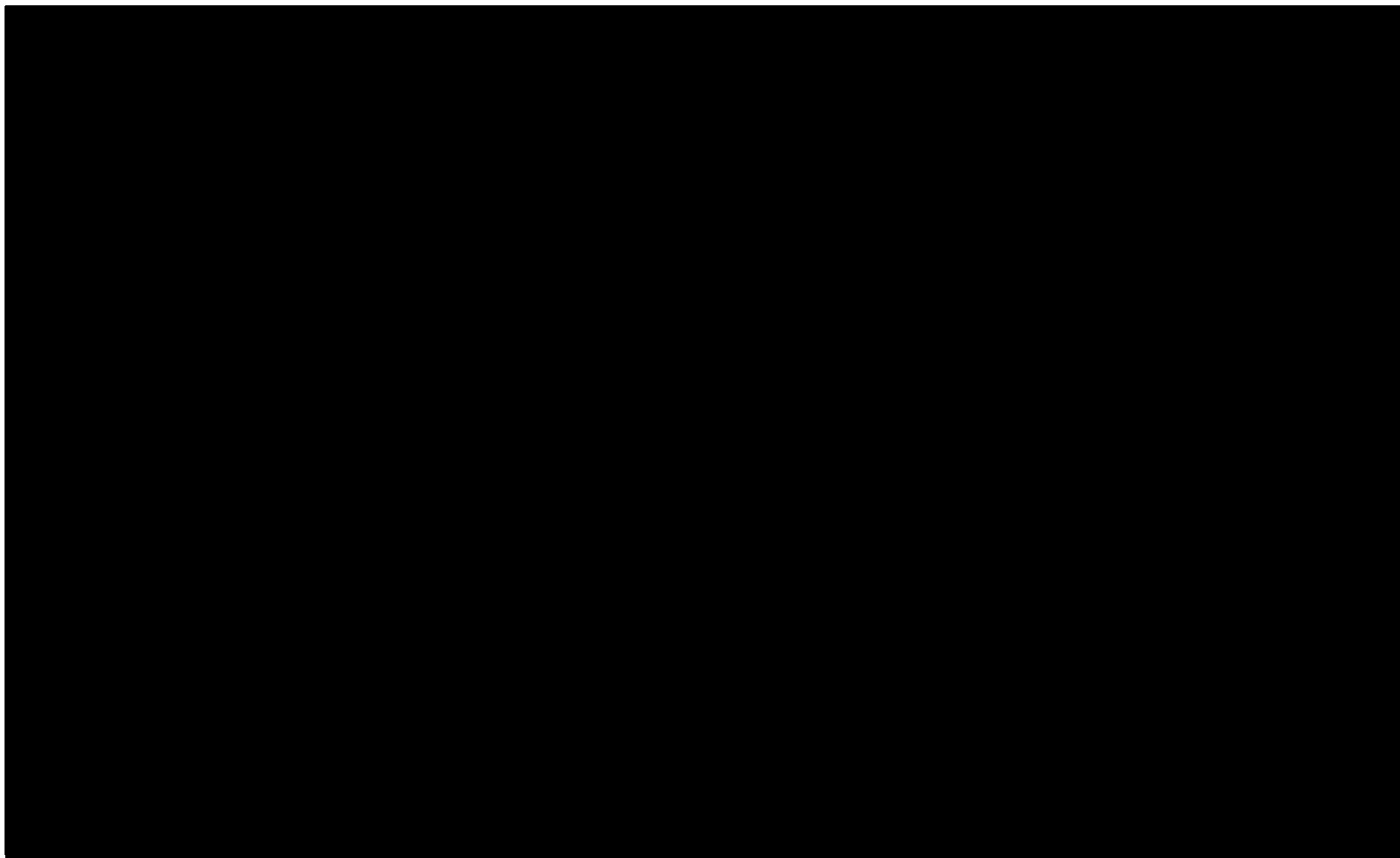
9. Założenia i dane wejściowe

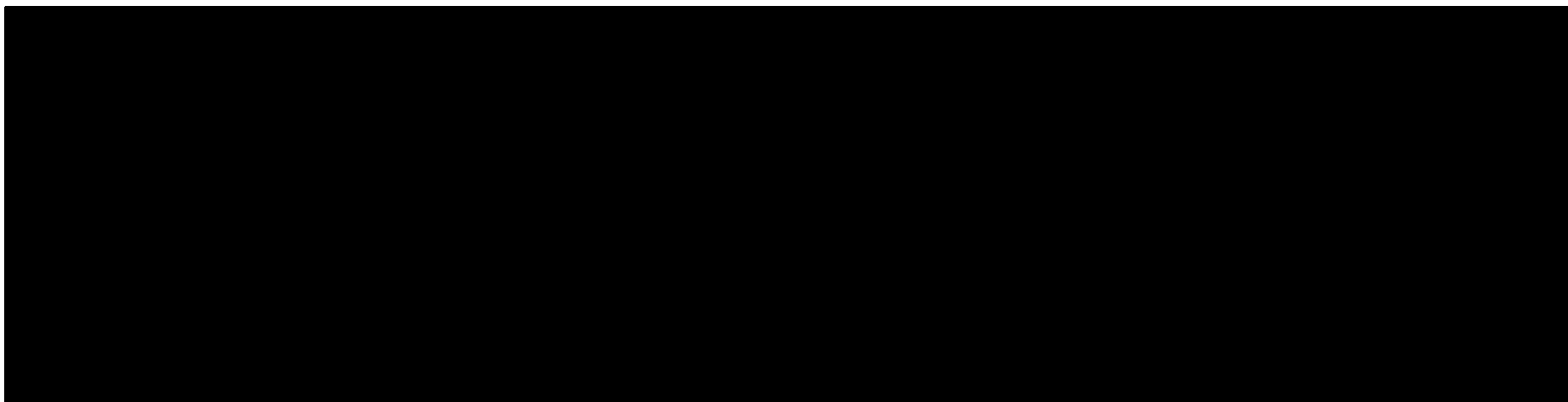
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia









W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Modelowanie skuteczności RIOC w pierwszych 16 tygodniach leczenia	Uwzględnienie możliwości poprawy stanu zdrowia w pierwszych 16 tygodniach leczenia	Brak uwzględnienia możliwości poprawy stanu zdrowia w pierwszych 16 tygodniach leczenia	Alternatywny sposób modelowaniu skuteczności w ramieniu komparatora	Założenie na podstawie <i>CHEST-1</i>
Modelowanie skuteczności TRE+RIOC po okresie pierwszych 52 tygodniach leczenia	Brak uwzględnienia możliwości pogorszenie stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Uwzględnienie możliwości pogorszenie stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Alternatywny sposób modelowaniu skuteczności w ramieniu interwencji	Założenie na podstawie <i>Skoro-Sajer 2007</i>
Modelowanie skuteczności TRE+RIOC po okresie pierwszych 52 tygodniach leczenia	Brak uwzględnienia możliwości poprawy stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Uwzględnienie możliwości poprawy stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Alternatywny sposób modelowaniu skuteczności w ramieniu interwencji	Założenie na podstawie <i>Skoro-Sajer 2007</i>

10. Wyniki analizy

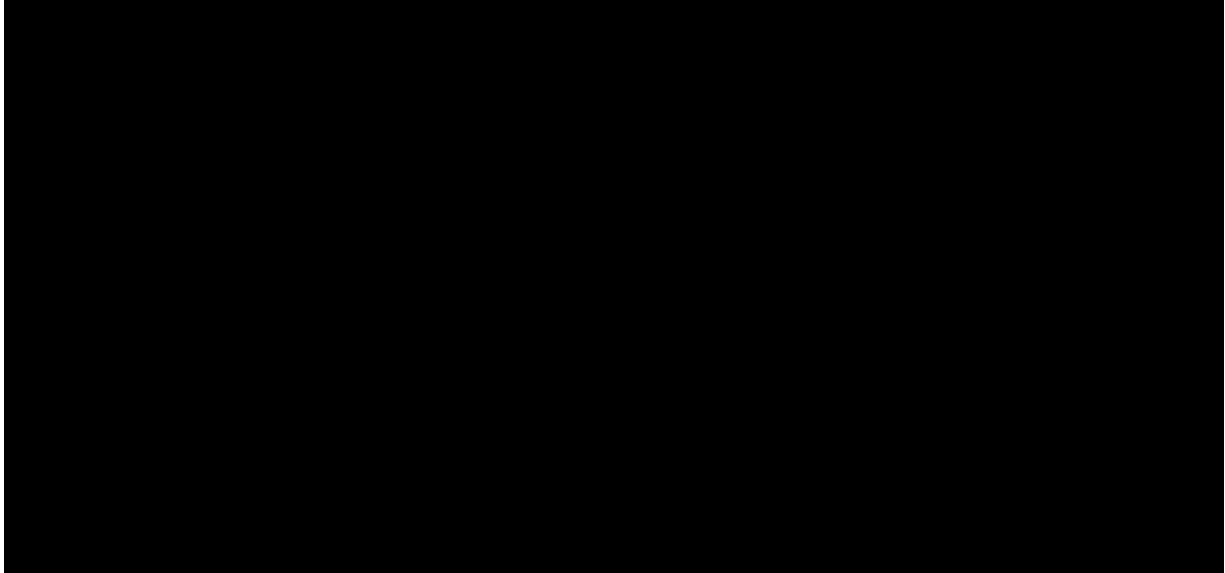
10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 27.

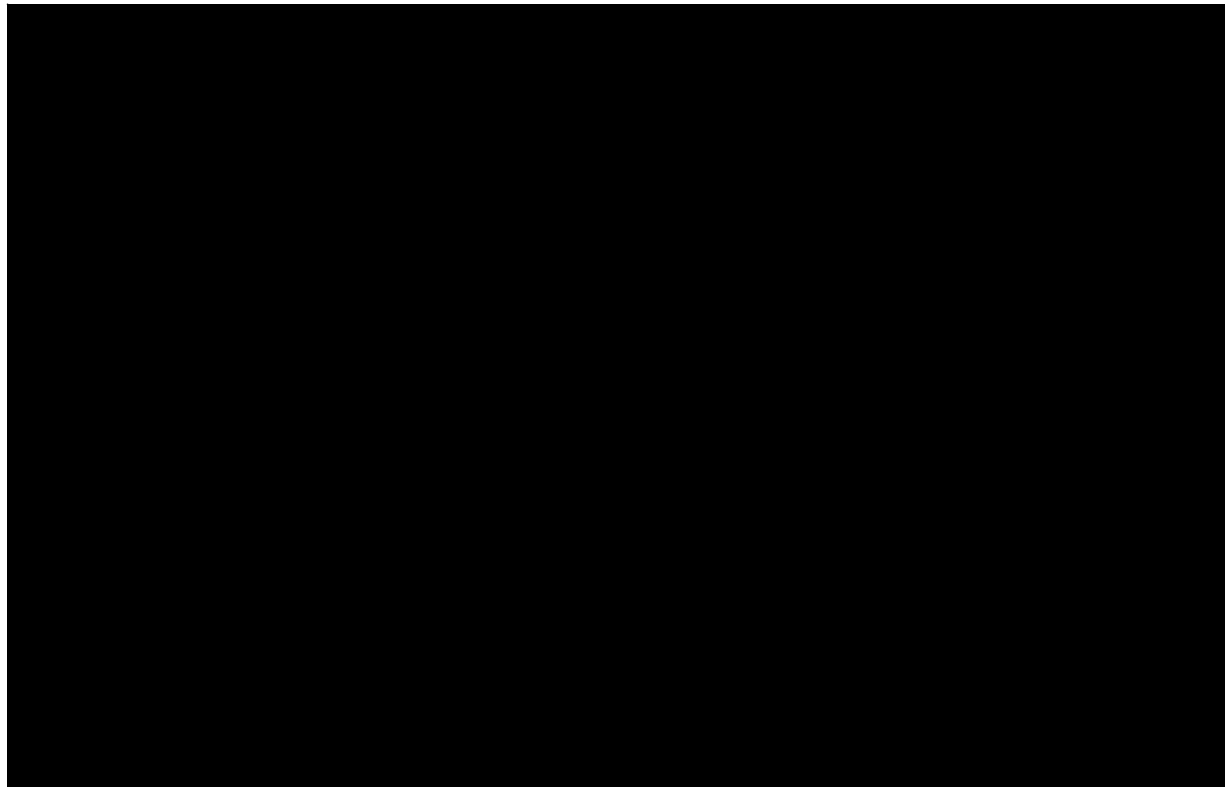
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku



10.2. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalna wartość kosztów różniących oraz cena wnioskowanej technologii medycznej, przy której wartość ta równa się 0. Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 29.

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

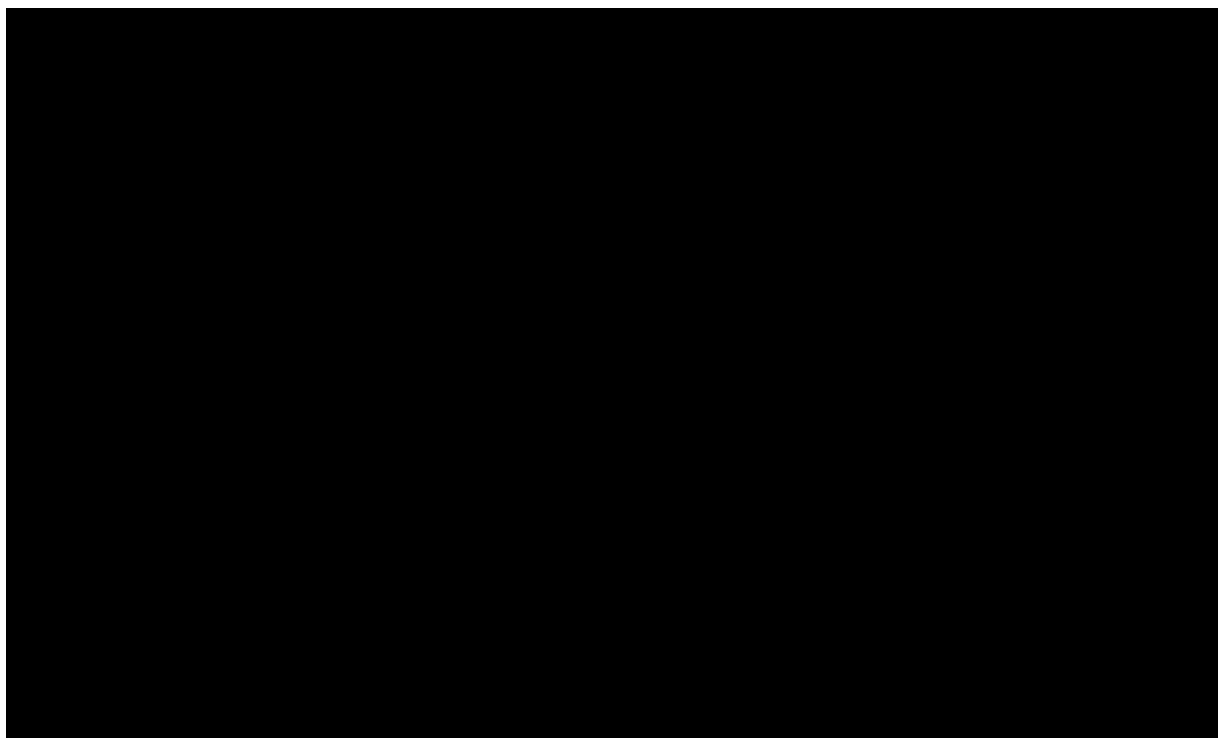
Wartości inkrementalnych kosztów oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Inkrementalne wartości kosztów i cena progowa leku

Tabela 31.

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych w ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów



10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta². Parametry te określono w rozdziale 9.

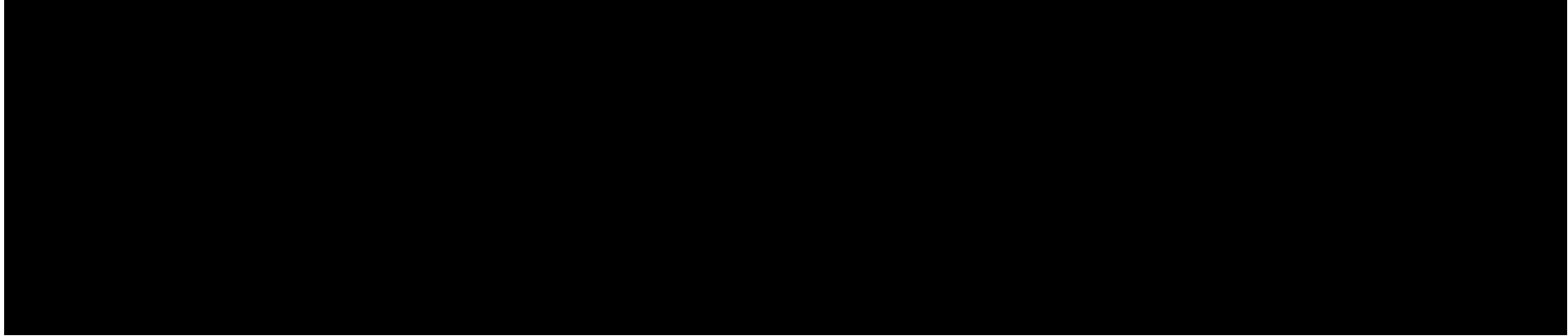
Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

² przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 32.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem



10.4. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 33.
Wyniki analizy CUR

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

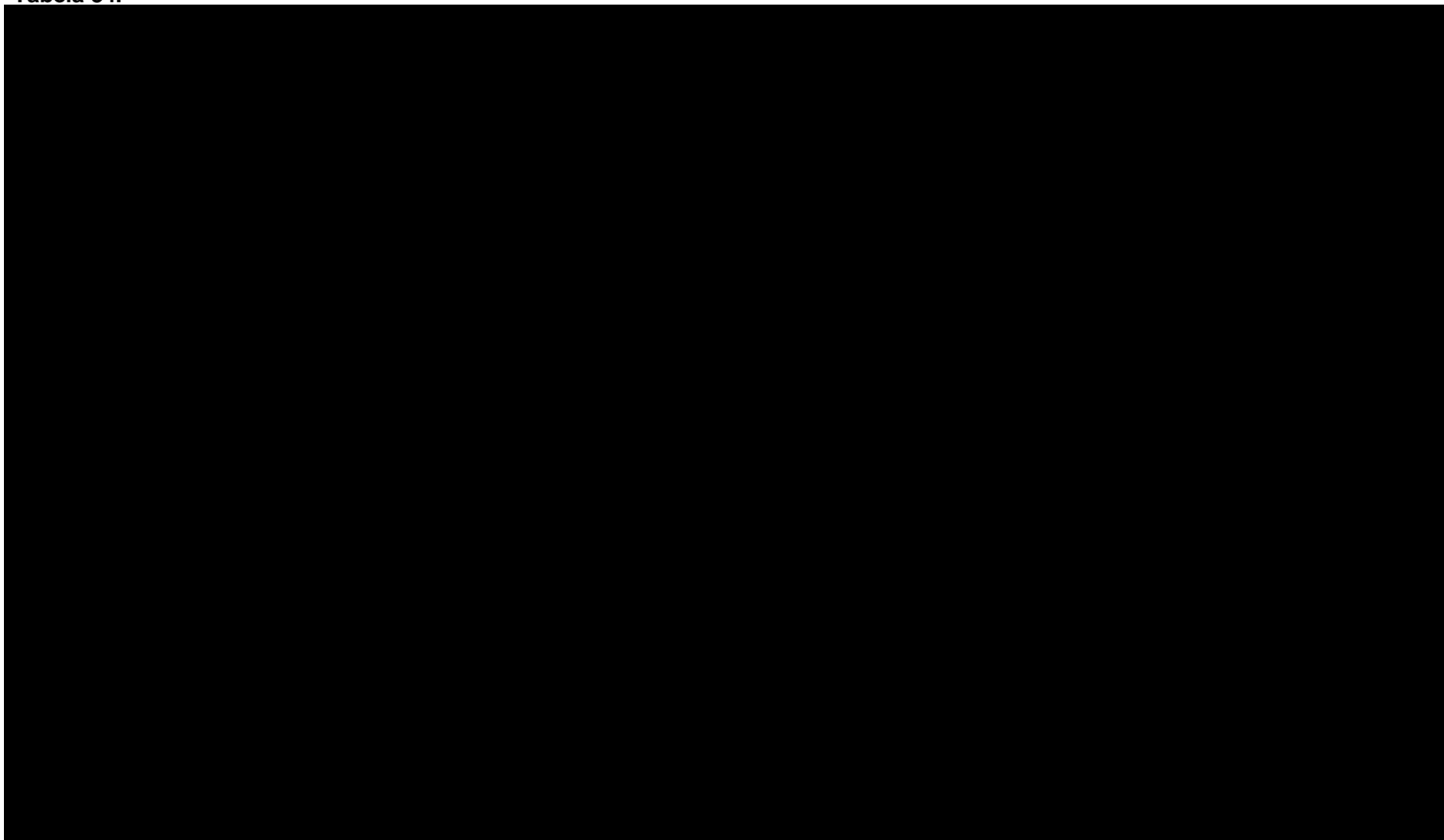
W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

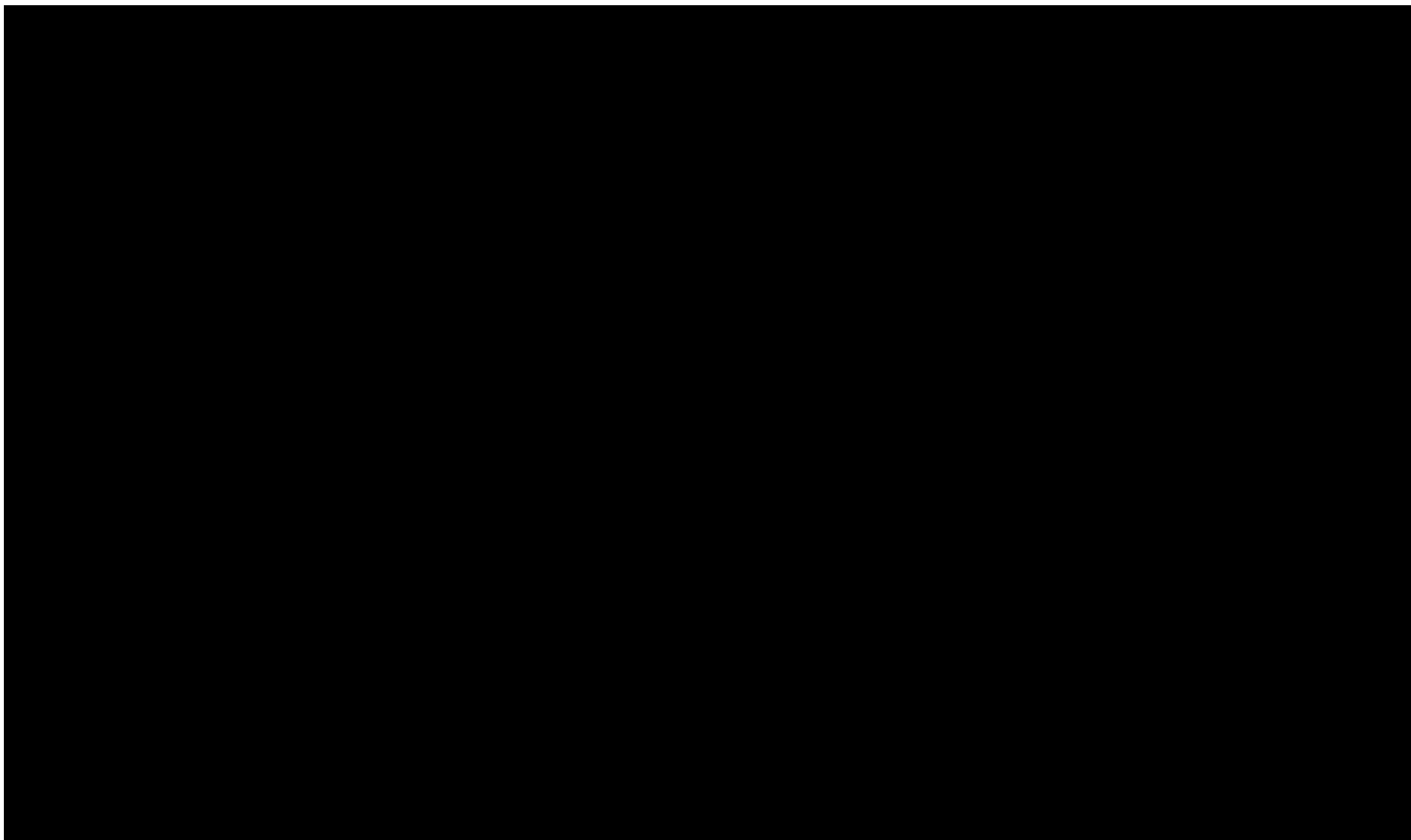
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 34.





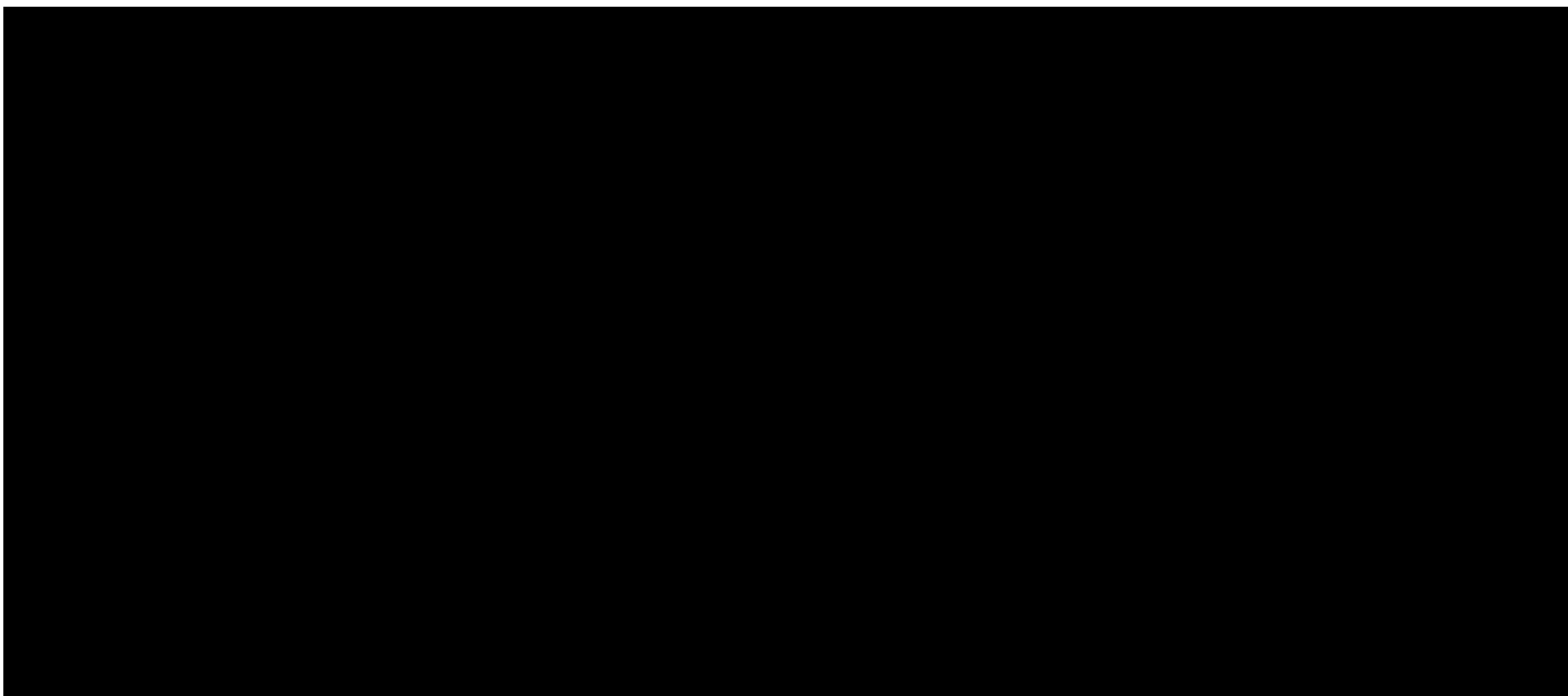
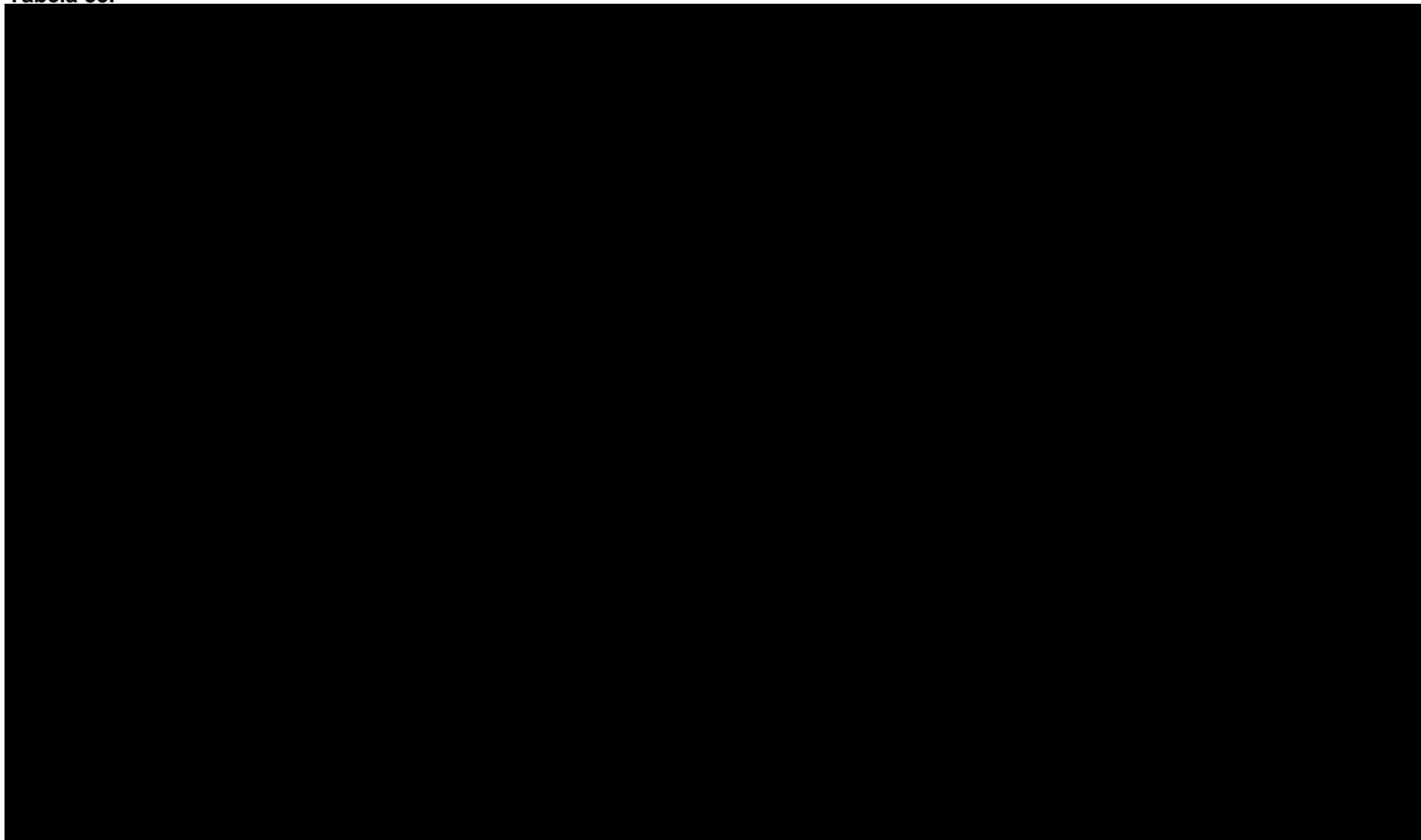
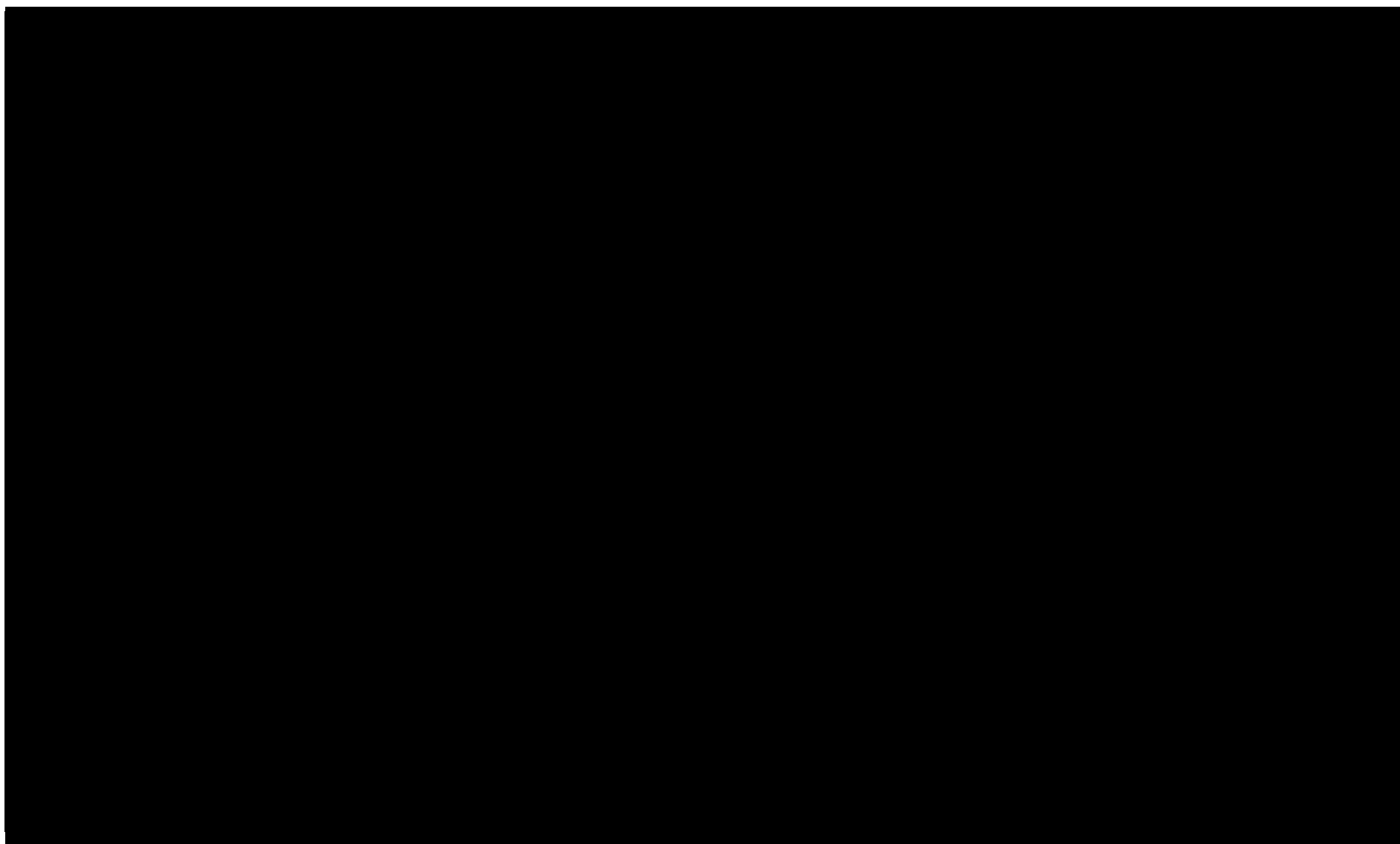
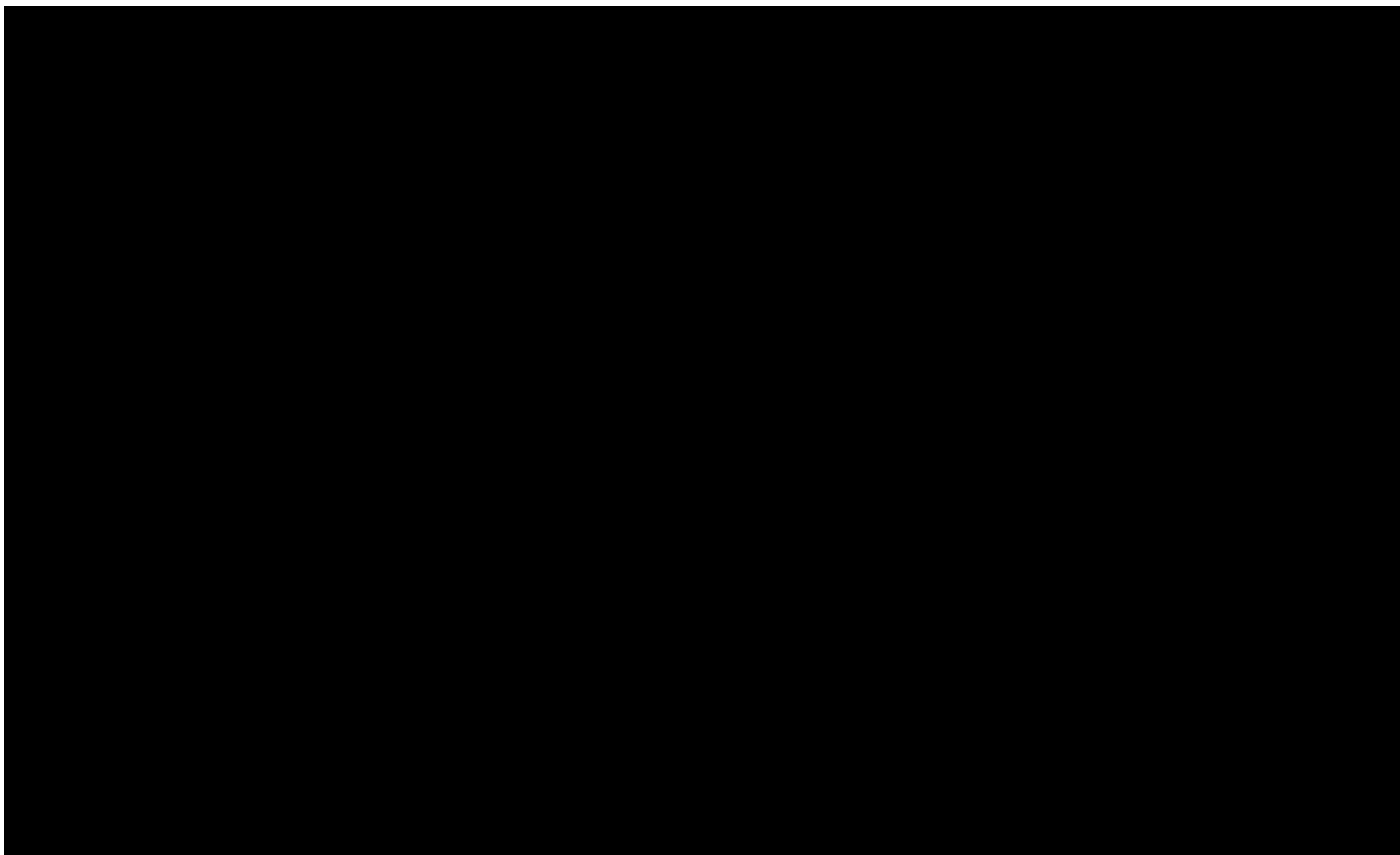


Tabela 35.







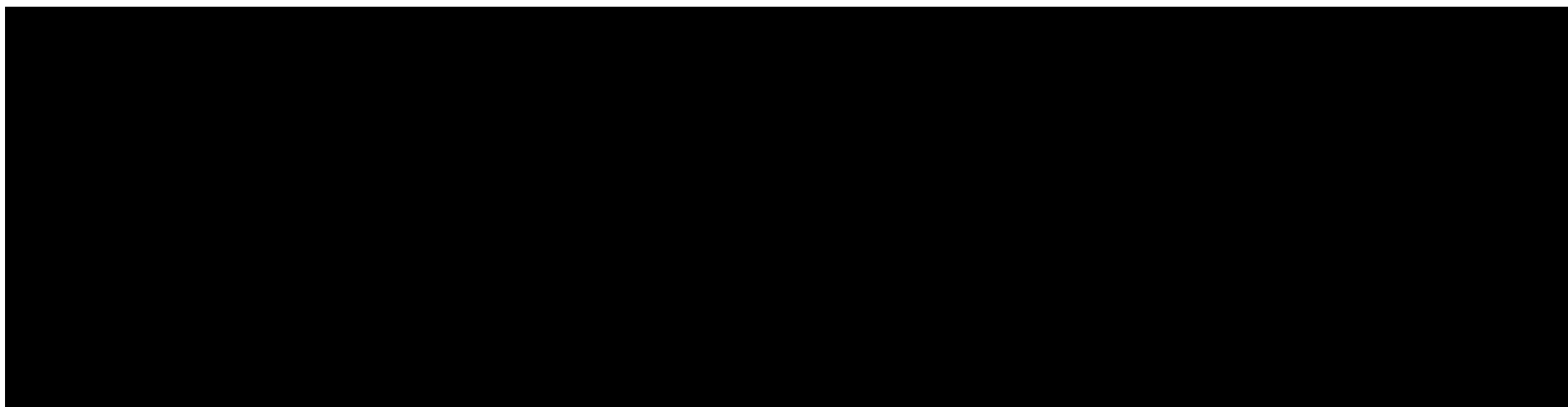
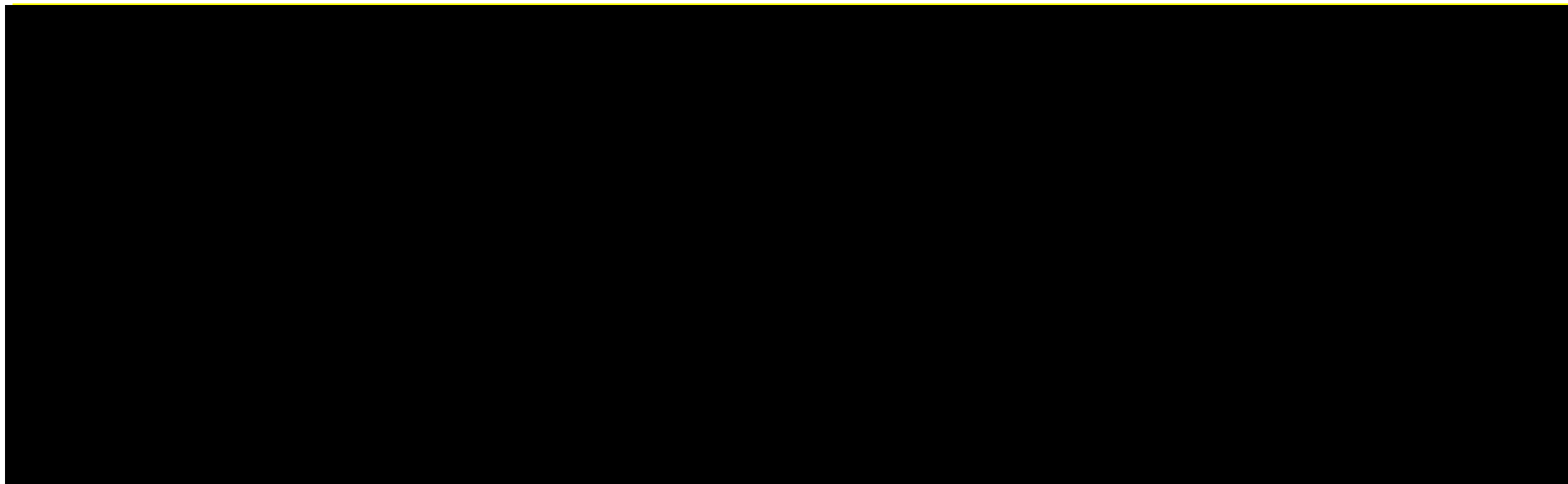
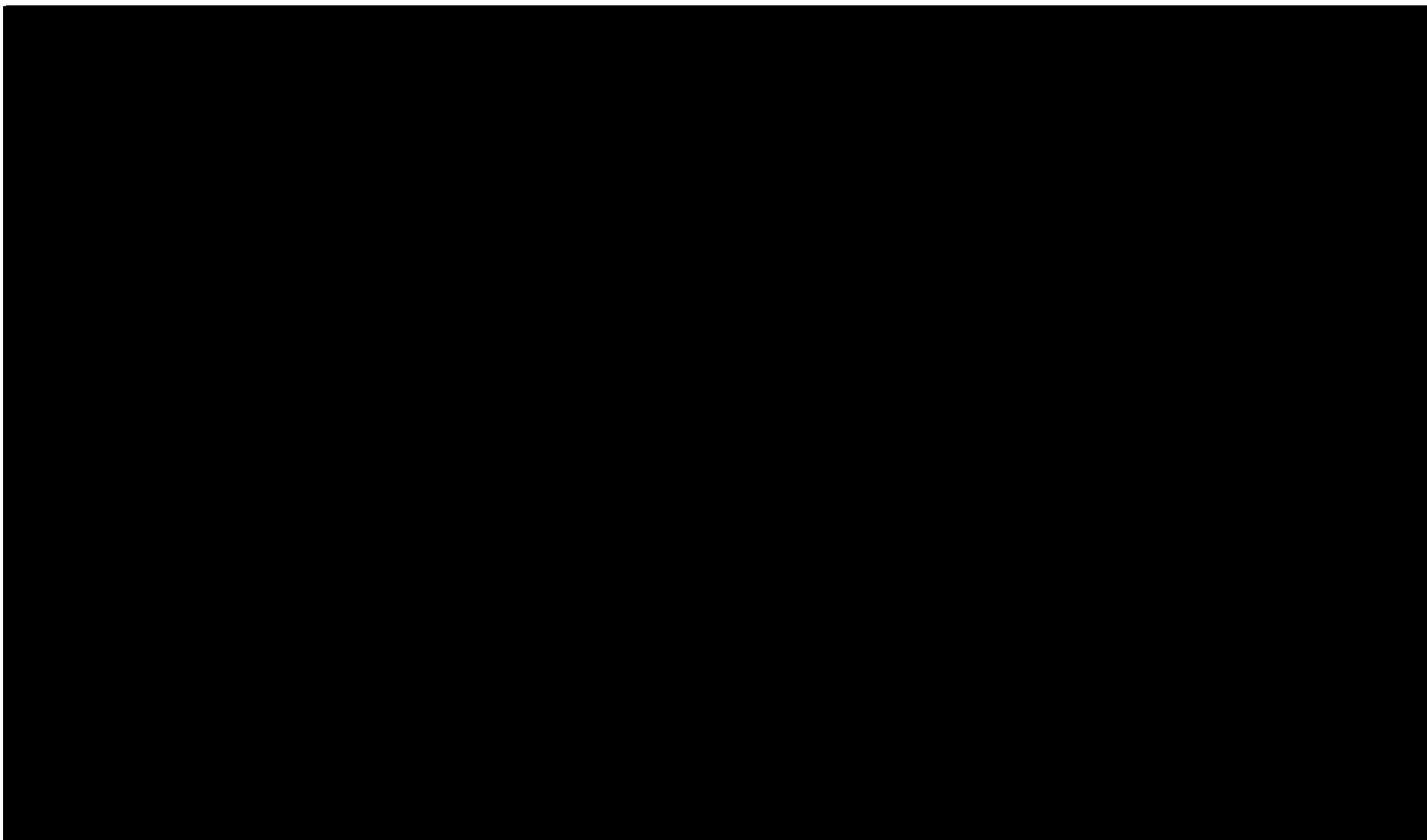
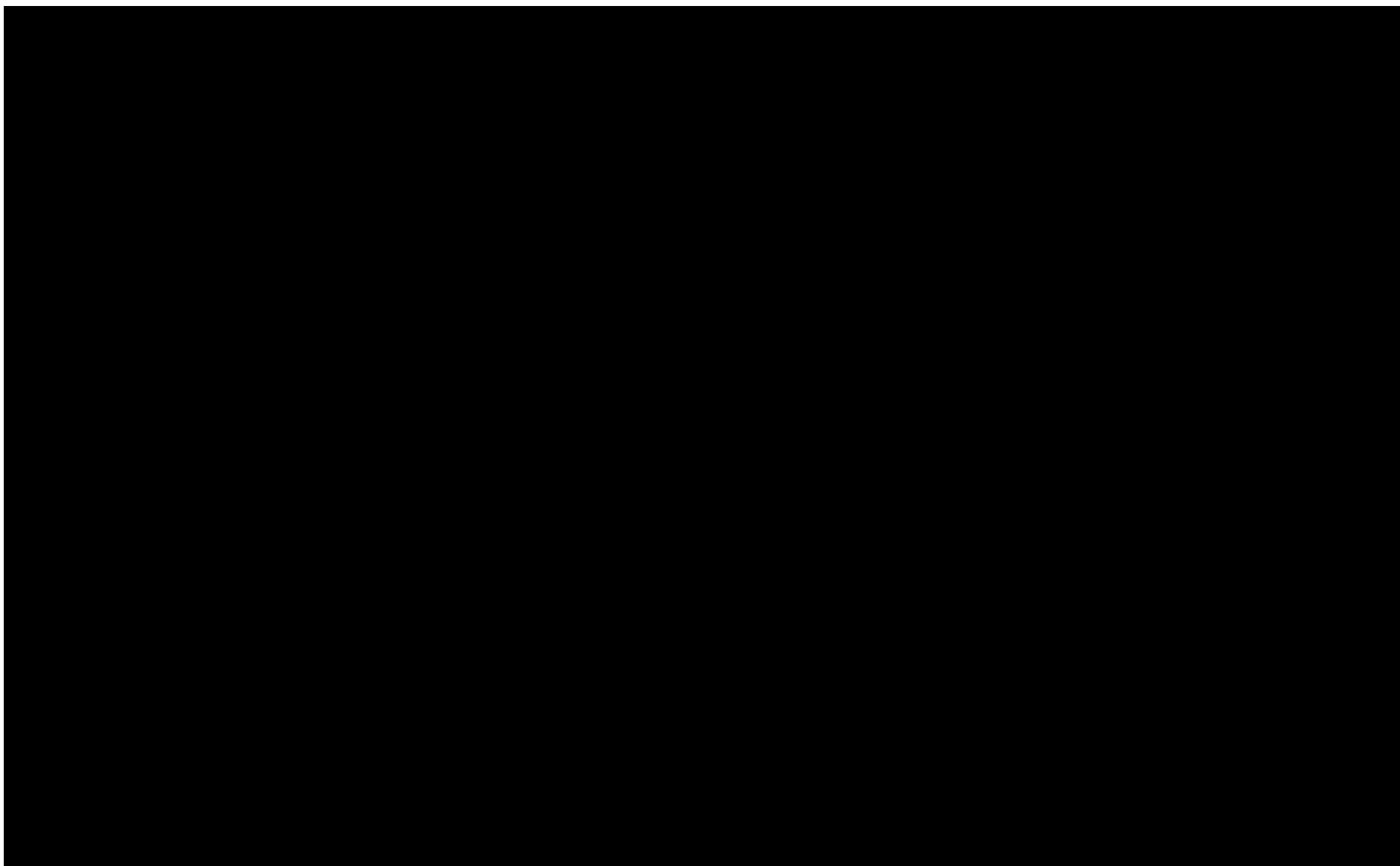
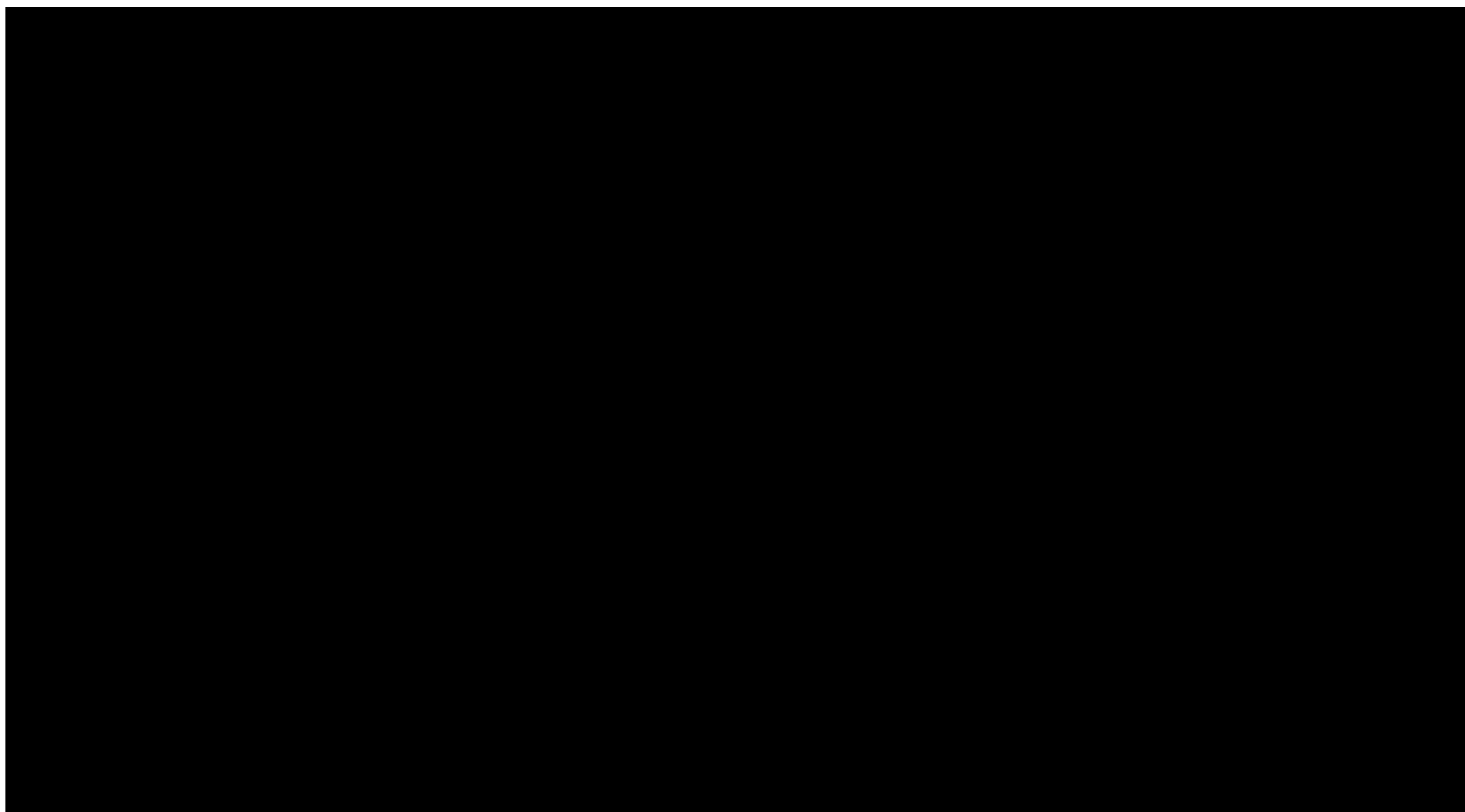
A large black rectangular area covering the top half of the page, indicating that the content of the table has been redacted.

Tabela 36.

A large black rectangular area covering the bottom half of the page, indicating that the content of the table has been redacted.







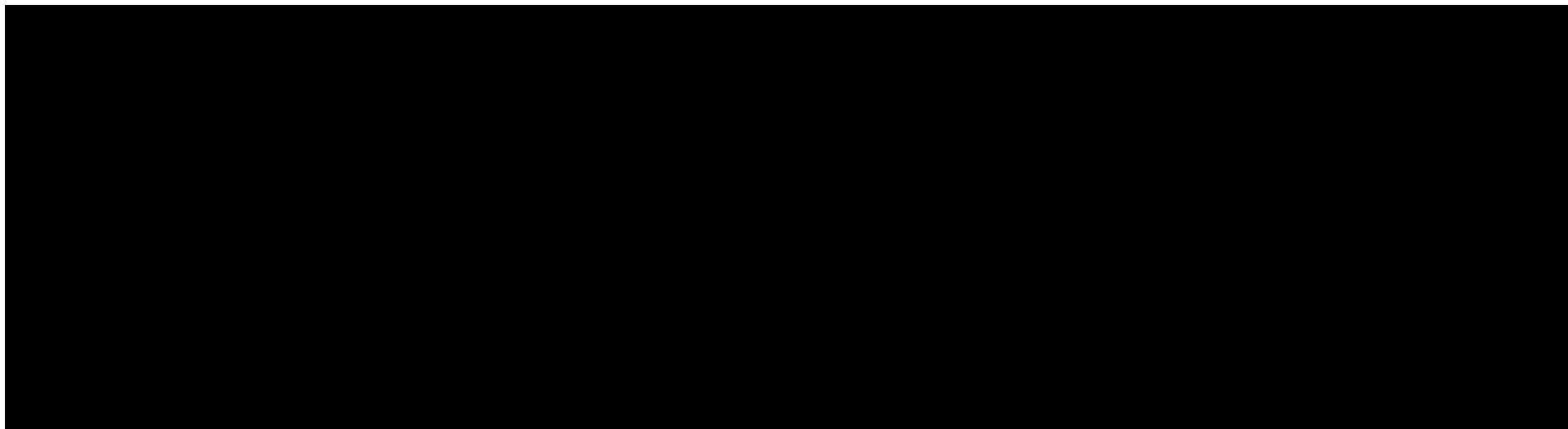


Tabela 38.

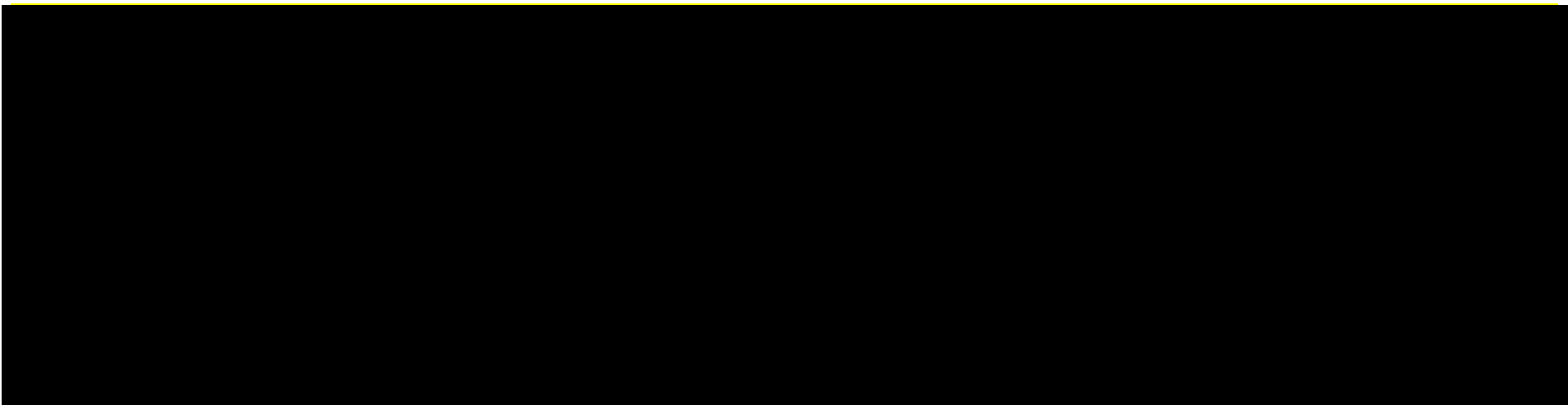
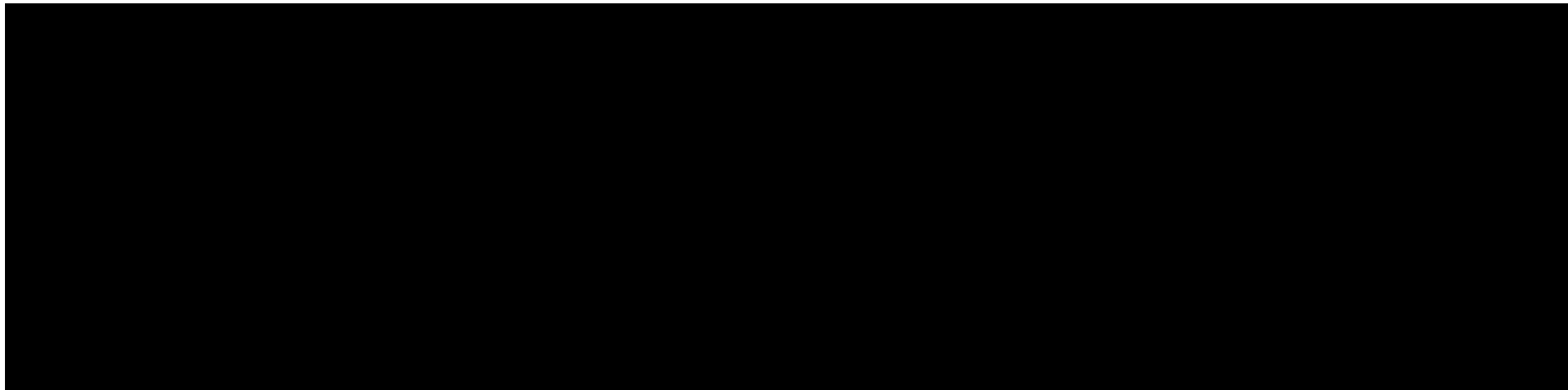


Tabela 39.



[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		95% CI / SE		
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	Gamma	16		CTREPH
Odsetek kobiet (%)	Beta	12%		CTREPH
Średnia masa ciała (kg)	Gamma	19,68		CTREPH
Odsetek chorych w stanie WHO FC III w baseline (%)	Beta	22%		Założenie
Prawdopodobieństwo zgonu roczne – FC III/IV	Log Normalny	0,09	0,14	Delcroix 2016, Taniguchi 2019, Quadery 2018
HR: przeżycie FC I/II vs FC III/IV	Log Normalny	1,85	5,63	Taniguchi 2019
RR: poprawa WHO FC - terapia skojarzona vs monoterapia	Log Normalny	1,01	1,41	Lajoie 2016
RR: pogorszenie WHO FC - terapia skojarzona vs monoterapia	Log Normalny	0,71	1,00	Lajoie 2016
Roczna liczba hospitalizacji w trakcie terapii RIOCI	Gamma	0,65		Program lekowy B.74.
RR: liczba hospitalizacji terapia skojarzona vs. monoterapia	Gamma	0,18		Lajoie 2016
Roczna liczba wizyt ambulatoryjnych w trakcie terapii RIOCI	Gamma	0,77		Program lekowy B.74.
Roczna liczba świadczeń diagnostycznych w trakcie terapii RIOCI	Gamma	0,06		Program lekowy B.74.
Użyteczność w stanie FC I	Gamma	0,18		Keogh 2007
Użyteczność w stanie FC II	Gamma	0,17		Keogh 2007
Użyteczność w stanie FC III	Gamma	0,15		Keogh 2007
Użyteczność w stanie FC IV	Gamma	0,13		Keogh 2007

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Gamma. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz błąd standardowy (SE). O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu log normalnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz 95% CI.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia gorszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli (w perspektywie płatnika publicznego).

Tabela 41.

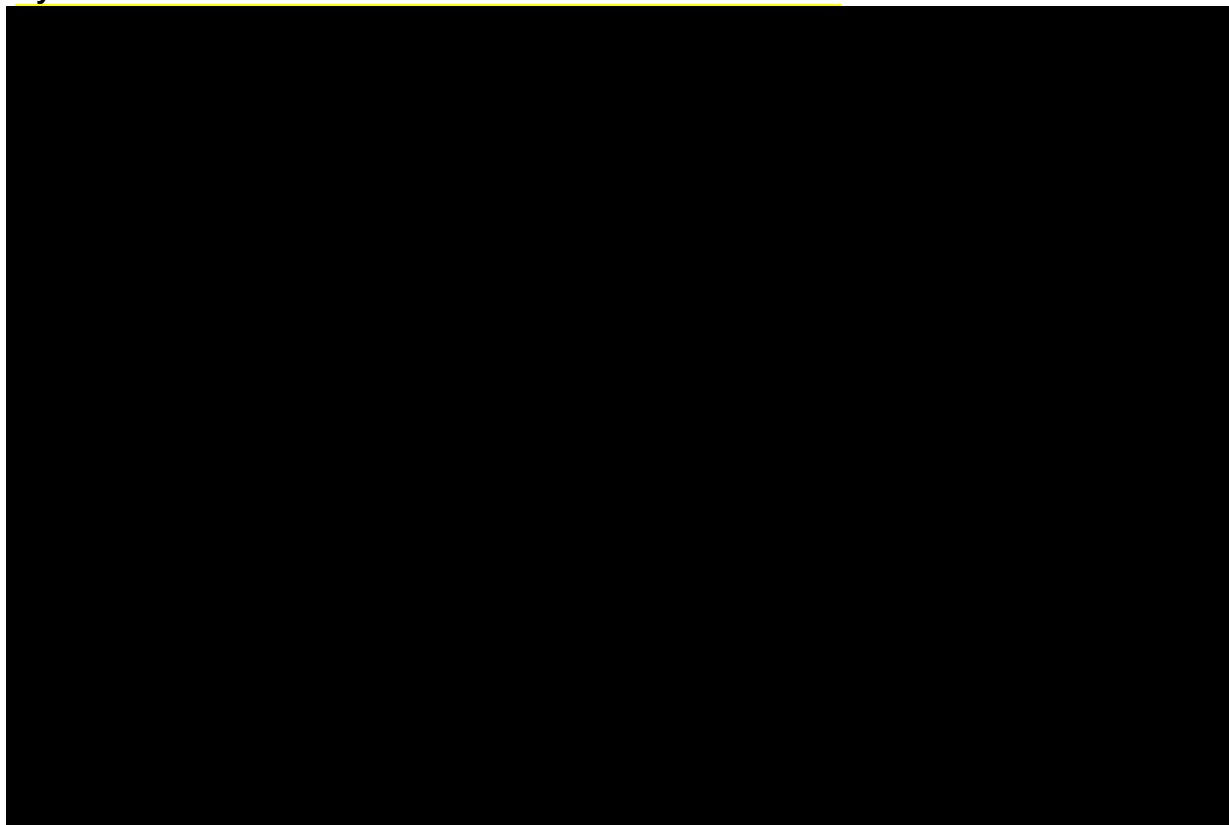
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

Rysunek 2.



[Redacted text block]

Rysunek 3.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.4.

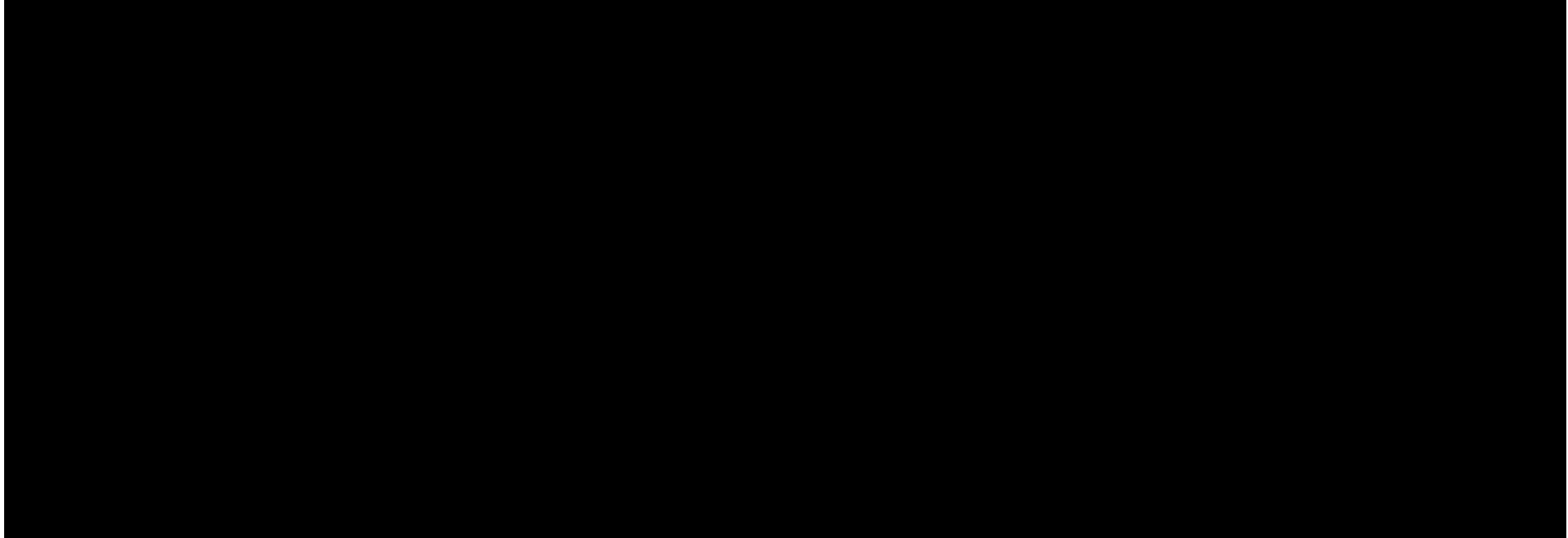
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w

całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- ⊕ odsetek chorych w stanie FC I + odsetek chorych w stanie FC II + odsetek chorych w stanie FC III + odsetek chorych w stanie FC IV + skumulowany odsetek zgonów = 1.

W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania TRE w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii w porównaniu z RIOG w leczeniu CTEPH.

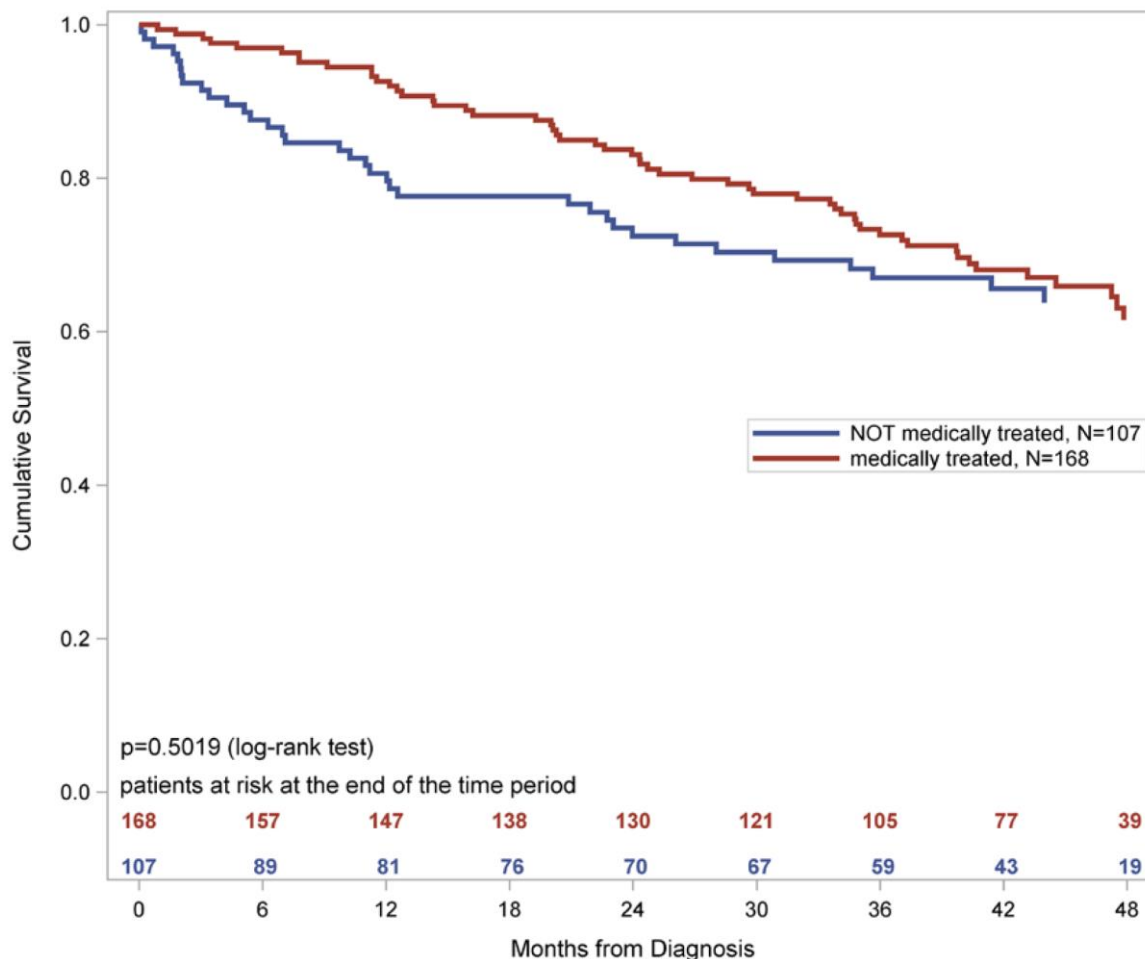
13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Autorzy publikacji *Delcroix 2016*, prezentującej wyniki długoterminowego, prospektywnego, międzynarodowego badania opartego na rejestrze nowo zdiagnozowanych chorych z CTEPH wykazali, iż zarówno u chorych operacyjnych jak i nieoperacyjnych terapia farmakologiczna ukierunkowana na leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego nie wpłynęła istotnie na przeżycie. Niemniej chorzy nieoperacyjni, nieleczeni farmakologicznie, mieli korzystniejszy profil hemodynamiczny względem chorych leczonych. Warto zaznaczyć, iż chorzy przyjmowali wyłącznie leczenie ukierunkowane na PAH, a więc stosowane poza zarejestrowanym wskazaniem (off-label). Skuteczność stosowanych antagonistów receptora endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy-5 nie zostały do momentu przeprowadzenia badania udowodnione w CTEPH w randomizowanych próbach kontrolnych. Leki te nie były dostępne we wszystkich krajach, a chorzy z mniej ciężkim przebiegiem CTEPH nie byli leczeni. Riociguat, pierwszy lek zatwierdzony do leczenia nieoperacyjnego CTEPH na podstawie badania *CHEST-1* nie był jeszcze dostępny podczas zbierania danych do rejestru.

Rysunek 4.

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u chorych z CTEPH nieoperacyjnych, leczonych bądź nieleczonych farmakologicznie, na podstawie publikacji Delcroix 2016



W badaniu *Delcroix 2016* określono ponadto, iż czynnikami ryzyka związanymi ze śmiertelnością są IV klasa czynnościowa WHO, podwyższone ciśnienie w prawym przedsionku oraz nowotwór w wywiadzie, bez względu na historię związaną z wykonaniem PEA.

5-letnie przeżycie chorych, którzy nie zakwalifikowali się do leczenia operacyjnego, kształtuje się na poziomie 53% - 59% [*Quadery 2018*]. Modelowane przeżycie w ramieniu RIOCI w niniejszej analizie wskazuje na 5-letnie przeżycie równe 56% co oddaje wyniki uzyskane przez autorów publikacji *Delcroix 2016*. 5-letnie przeżycie dla terapii TRE + RIOCI jest wyższe i wynosi 63%, co jest wynikiem zastosowanej terapii skojarzonej. Brak jest długoterminowych wyników skuteczności leczenia określających przeżycie w wyniku zastosowania terapii skojarzonej w leczeniu CTEPH. Większość chorych w odnalezionych badaniach (rozdział 7.2.3) przyjmowała leki zarejestrowane w leczeniu PAH.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania *CTREPH* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Macierz przejść między stanami w modelu (a więc pomiędzy klasami czynnościowymi wg WHO) w ramieniu komparatora (monoterapia RIOC) została przyjęta na podstawie wyników próby klinicznej *CHEST-1*, w której w okresie obserwacji równym 16 tygodni (faza zaślepienia) porównywano RIOC vs PLC w leczeniu nieoperacyjnego bądź nawracającego CTEPH. W analizie przyjęto, iż z uwagi na konieczność dołączenia kolejnego leku w terapii (w tym przypadku TRE do RIOC) do dotychczas stosowanego wykazywany jest brak korzyści terapeutycznych z dalszego leczenia w ramach monoterapii. Stąd w przypadku szacowania przejść między stanami w modelu nie brano pod uwagę wyników dla ramienia RIOC z badania *CHEST-1* a wyniki dla ramienia PLC. Wiąże się to z faktem, iż korzyść z leczenia RIOC określona na podstawie badania *CHEST-1* nie może zostać przypisano leczeniu, które wymaga dodania kolejnego leku z uwagi na niesatysfakcjonujące dotychczasowe leczenie. Założono, iż korzyść związana z polepszeniem stanu zdrowia (przejście do niższej klasy czynnościowej) będzie obserwowana tylko w ciągu pierwszych 16. tygodni leczenia, po tym okresie przyjęto, iż przejścia do stanów oznaczających poprawę stanu zdrowia nie są możliwe – pacjent może tylko pozostawać w dotychczasowym stanie lub mogło nastąpić pogorszenie stanu zdrowia.

Relatywny efekt zdrowotny z wprowadzenia terapii skojarzonej (TRE + RIOC) uzyskano poprzez modyfikacje początkowej macierzy przejść między stanami w modelu dla komparatora o wartości wskaźników RR (na podstawie pracy *Lajoie 2016*) i oszacowanie macierzy przejść w ramieniu interwencji wnioskowanej. Uznano, iż ekstrapolacja wyników z prób klinicznych przeprowadzonych na chorych z PAH na wyniki osiągnięte przez chorych z CTEPH jest zasadna z uwagi na fakt, iż zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne i PAH, to choroby bardzo podobne histologicznie, co stanowi uzasadnienie dla stosowania w przebiegu CTEPH terapii medycznych specyficznych dla PAH.

Z uwagi na fakt, iż wyniki badań włączonych do metaanalizy *Lajoie 2016* dotyczyły okresu obserwacji w większości przypadku nie dłuższego niż 16 tygodni, nie da się wysnuć jednoznacznych wniosków na temat przewagi w skuteczności klinicznej związanej z długotrwałym stosowaniem terapii skojarzonej vs monoterapii. Niemniej na podstawie badania *Skoro-Sajer 2007* przyjęto, iż poprawa związana z przechodzeniem do niższych klas czynnościowych wg WHO wskutek leczenia z wykorzystaniem TRE będzie utrzymywać się do 52 tygodnia.

Zgodnie z wynikami metaanalizy *Lajoie 2016* nie wykazano różnic w przeżyciu chorych pomiędzy stosowaniem terapii skojarzonej a monoterapią. W celu określenia przeżycia chorych z CTEPH zebrano informacje z literatury, w której opisano długoterminowe wyniki obserwacji chorych z CTEPH pod kątem przeżycia. Większość chorych w odnalezionych badaniach przyjmowała leki zarejestrowane w leczeniu PAH. Śmiertelność wyznaczono zatem w oparciu o odnalezione badania.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego B.74.*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty leczenia przeciwzakrzepowego;
- ⊗ koszt hospitalizacji;
- ⊗ koszt wizyt ambulatoryjnych;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszt przepisania i podania leków oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania terapia skojarzonej TRE + RIOC względem RIOC w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH). Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Ponadto wykonano oceny opłacalności stosowania monoterapii TRE względem RIOC w omawianej populacji chorych stosując technikę minimalizacji kosztów.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa wykonany *de novo*. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. [REDACTED]

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dodatkową analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie TRE u chorych przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu CTEPH. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z CTEPH.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania TRE w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii w porównaniu z RIOCI w leczeniu CTEPH.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

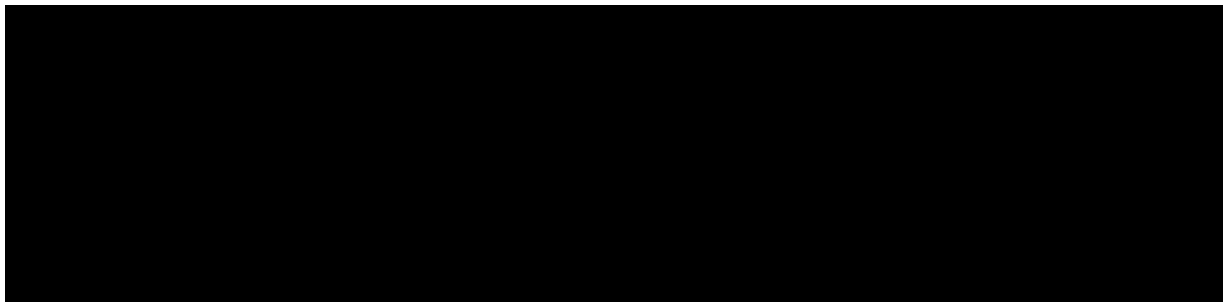
- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Data ostatniego wyszukiwania: 5.08.2021

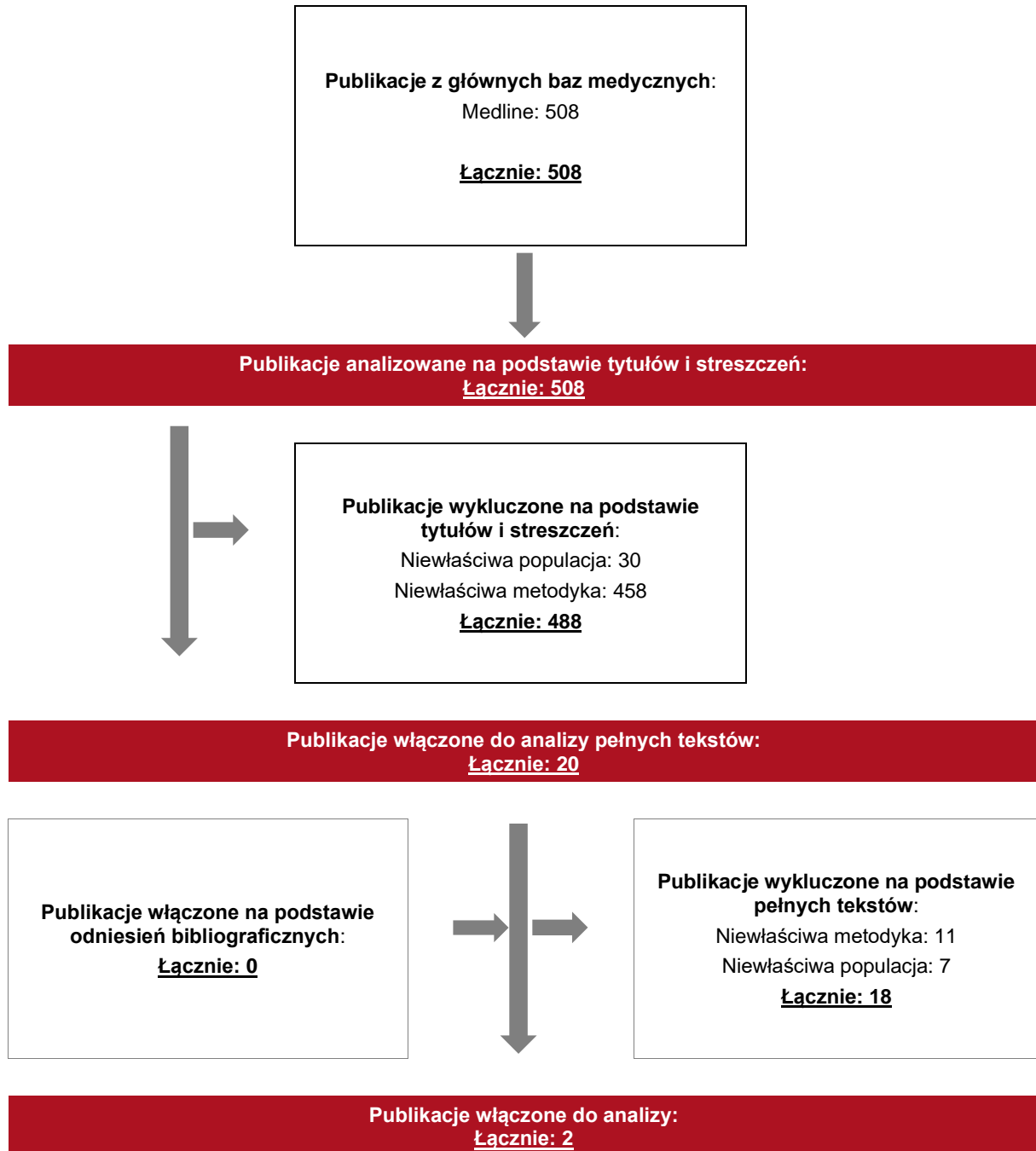
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 508 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 20 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Roman 2013* i *Ivarsson 2018*.

W publikacji *Roman 2013* opisano badanie jakości życia 17 chorych z CTEPH z przypisaniem do klas czynnościowych wg WHO. Posłużono się skalą EQ-5D VAS do opisu jakości życia. Określono, iż wynik w tej skali w klasach FC I/II/III wynosi odpowiednio 73,5; 62,9; 51,3.

Oceny jakości życia w badaniu *Ivarsson 2018* dokonano wśród 101 chorych z CTEPH, o średniej wieku 71 lat i ok. 4,4 lat od diagnozy, z których 85% przyjmowało leczenie zarejestrowane w PAH. Średnia użyteczność EQ-5D w tej populacji wyniosła 0,73 ± 0,25.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

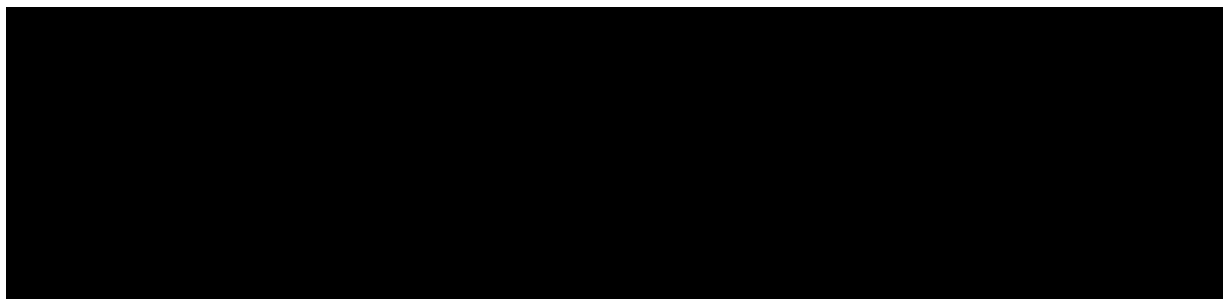
Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Roman 2013</i>	EQ-5D VAS	FC I	73,5	±18,4	17
		FC II	62,9	±20,7	
		FC III	51,3	±16,0	
<i>Ivarsson 2018</i>	EQ-5D	Pełna populacja CTEPH	0,73	±0,25	101

17.1.6. Dodatkowy przegląd badań do oceny jakości życia

Z uwagi na fakt, iż w ramach przeglądu badań do oceny jakości życia wśród chorych z CTEPH nie odnaleziono publikacji, w której przedstawiono wartości użyteczności w stanach określonych w modelu (FC I/II/III/IV) postanowiono wykonać dodatkowy przegląd w pokrewnej jednostce chorobowej jaką jest PAH. W tym celu określono strategię wyszukiwania przedstawioną w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia dodatkowych badań do oceny jakości życia chorych



Data ostatniego wyszukiwania: 5.08.2021

Ostatecznie, w dodatkowym przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych, w której przedstawiono użyteczności we wszystkich stanach przyjętych w modelu: *Keogh 2007*.

Włączeni do badania *Keogh 2007* chorzy charakteryzowali się średnią wieku 55,4 lat, 74% stanowiły kobiety, a początkowy rozkład względem klas czynnościowych wynosi 84,2%/15,8% w odpowiednio FC III/IV. Po 3 miesiącach stosowania bosentanu była możliwość określenia jakości życia chorych we wszystkich stanach zdrowia określonych w modelu. W wyniki konwersji wyników ze skali SF-36 na EQ-5D określono, iż użyteczności w stanach FC I/II/III/IV wynoszą odpowiednio 0,73 ±0,09, 0,67±0,10, 0,60 ±0,10 oraz 0,52 ±0,09.

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których

dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne;
- ⊕ **interwencja:** treprostynil [REDACTED];
- ⊕ **komparatory:** riocyguat;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

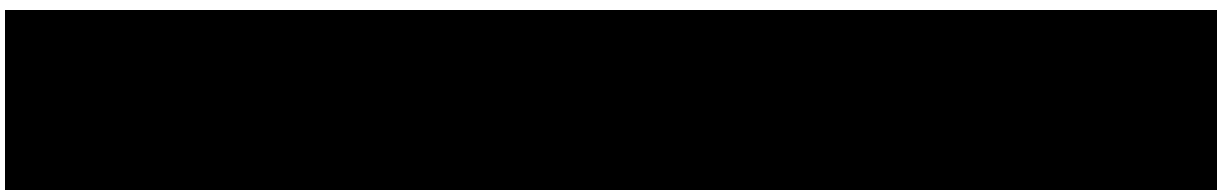
- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych



Data ostatniego wyszukiwania: 05.08.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

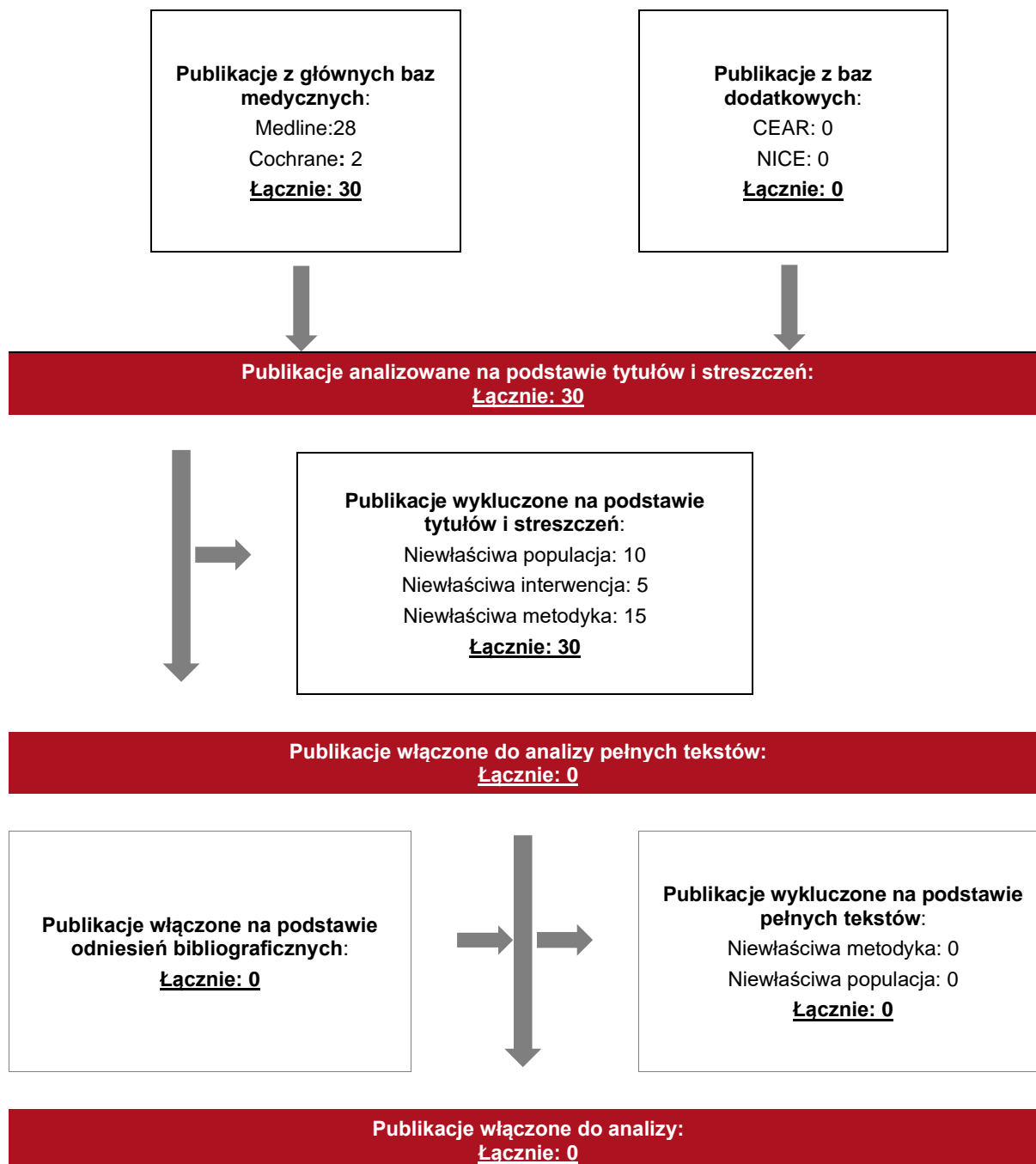
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 30 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 28 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania TRE w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii w porównaniu z RIOOC w leczeniu CTEPH.

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku *Trepulmix*® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na odmienny mechanizm działania od innych leków refundowanych w programie lekowym B.74. Lek *Trepulmix*® ma również inną drogę podania (infuzja podskórna) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu CTEPH.

Wnioskowany lek nie może zostać również włączony do istniejącej grupy limitowej 1083.0, *Treprostynilum*, w ramach której refundowane są leki zawierające w swoim składzie, tak jak oceniana technologia medyczna, substancję czynną treprostynil ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej oraz brak zgodności wskazań i przeznaczeń.

W związku z tym uzasadnione jest wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej.


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

Tabela 47.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 0.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	<p>dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakoć, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p>	TAK, rozdział 10.1
5.2.	<p>dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakoć)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakoć (lub koszt uzyskania dotaddkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p>	TAK, rozdział 10.1
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	TAK, rozdział 10.2
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	TAK, rozdział 10.2
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	n/d
8.1.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakoć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p>	TAK, rozdział 10.4.
8.2.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakoć, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p>	TAK, rozdział 10.4.
8.3.	<p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>	TAK, rozdział 10.4.
9.	<p>Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji</p>	TAK, rozdział 9.
10.	<p>Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji</p>	TAK, rozdział 14.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 0.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg wytycznych ESC i ERS 2015*	24
Tabela 2. Macierz przejść między stanami w ramieniu komparatora – do 16 tygodni leczenia	26
Tabela 3. Macierz przejść między stanami w ramieniu komparatora – po 16 tygodniu leczenia	27
Tabela 4. Macierz przejść między stanami w ramieniu interwencji wnioskowanej – do 52 tygodni leczenia	28
Tabela 5. Macierz przejść między stanami w ramieniu interwencji wnioskowanej – od 52 tygodnia leczenia	28
Tabela 6. Śmiertelność chorych z CTEPH na podstawie odnalezionych badań	30
Tabela 7. Prawdopodobieństwo zgonu względem stanu zdrowia	31
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	35
Tabela 9. Dawkowanie TRE w pierwszych 24 tygodniach badania klinicznego CTREPH	36
Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)	38
Tabela 11. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	39
Tabela 12. [REDACTED]	39
Tabela 13. Koszty leczenia przeciwzakrzepowego (PLN)	40
Tabela 14. Statystyki świadczeń dotyczących hospitalizacji w programie B.74	40
Tabela 15. Koszt hospitalizacji w cyklu (PLN)	41
Tabela 16. Koszt hospitalizacji związany z rozpoczęciem leczenia TRE (PLN)	41

Tabela 17. Statystyki świadczeń dotyczących wizyt ambulatoryjnych w programie B.74.	42
Tabela 18. Koszt wizyt ambulatoryjnych w cyklu (PLN)	42
Tabela 19. Statystyki świadczeń dotyczących świadczeń w ramach diagnostyki w programie B.74.	43
Tabela 20. Koszt świadczeń diagnostycznych w cyklu (PLN)	43
Tabela 21. Zużycie zasobów opieki zdrowotnej u chorych z CTEPH po zakończeniu leczenia w programie lekowym	44
Tabela 22. Koszty leczenia blokerami kanału wapniowego (PLN)	45
Tabela 23. Koszty leczenia lekami moczopędnymi (PLN).....	45
Tabela 24. Podsumowanie kosztu leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego (PLN)	46
Tabela 25. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	48
Tabela 26. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	52
Tabela 27. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	53
Tabela 28. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	53
Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora	54
Tabela 30. Inkrementalne wartości kosztów i cena progowa leku	54
Tabela 31. Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych w ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów	55
Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	57
Tabela 33. Wyniki analizy CUR	58

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	71

Tabela 40. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	73
---	----

Tabela 41. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	74
---	----




Tabela 42. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego	78
---	----

Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	87
---	----

Tabela 44. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	89
--	----

Tabela 45. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia dodatkowych badań do oceny jakości życia chorych	90
Tabela 46. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	91
Tabela 47. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	25
	
	
	76
Rysunek 4. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera u chorych z CTEPH nieoperacyjnych, leczonych bądź nieleczonych farmakologicznie, na podstawie publikacji Delcroix 2016.....	80
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	88
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	93

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[redacted] i in., <i>Trepulmix® (treprostynil) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH). Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] i in., <i>Trepulmix® (treprostynil) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH). Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2022
Apteka internetowa	Apteka internetowa Medycyny Praktycznej: https://www.mp.pl
Byrnes 2013	Byrnes M.J., Ashaye A.O., Iheanacho I. i in., Mortality and Survival in Inoperable or Residual/Recurrent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): A Systematic Literature Review, November 2013 Value in Health 16(7)
Chen 2021	Chen Y., Li F., Luo J., Chen J., i in., Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Can Respir J. 2021 Sep 1;2021:1626971.
CHEST-1 (D'Armini 2015)	D'Armini A.M., Ghofrani H.A., Kim N.H. i in., Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study, The Journal of Heart and Lung Transplantation : the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation 2015; 34(3):348-355.
CHEST-1 (Ghofrani 2013)	Ghofrani H. A., D'Armini A. M., Grimminger F. i in., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, New England Journal of Medicine 2013; 369(4): 319-329.
CHEST-2 (Halank 2017)	Halank M., Hoepfer M.M., Ghofrani H.A. i in., Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study, Respiratory Medicine 2017; 128:50-56.
CHEST-2 (Simonneau 2014)	Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A. i in., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2), European Respiratory Journal 2015; 45(5):1293-1302.
CHEST-2 (Simonneau 2016)	Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A. i in., Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial, The Lancet Respiratory Medicine 2016; 4(5): 372-380.
CHEST-1 (Kim 2017)	Kim N. H., D'Armini A. M., Grimminger F. i in., Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Heart 2017; 103(8): 599-606.
ChPL Trepulmix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trepulmix®
ChPL Adempas®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas®
CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)	Sadushi-Kolici R., Jansa P., Kopec G. i in., Subcutaneous treprostynil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial, The Lancet Respiratory Medicine 2019; 7(3): 239-248.
[redacted]	[redacted]

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane refundacyjne NFZ	<p>NFZ, Komunikaty DGL</p> <p>Wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2021 r.;</p> <p>Wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń - czerwiec 2022 r.;</p> <p>Wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń – sierpień 2022 r.;</p>
Delcroix 2016	Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. i in., Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry, <i>Circulation</i> . 2016 Mar 1;133(9):859-71.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
ESC/ERS 2015	Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, <i>Kardiologia Polska</i> 2015; 73, 12: 1127–1206
Ivarsson 2018	Ivarsson B., Hesselstrand R., Redegren G. i in., Health-related quality of life, treatment adherence and psychosocial support in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Chron Respir Dis</i> . Jan-Dec 2019;16:1479972318787906
Keogh 2007	Keogh A.M., McNeil K., Włodarczyk J. i in., Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan, <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2007 Feb;26(2):181-7.
Kozu 2019	Kozu K., Sugimura K., Ito M. i in., Current status of long-term prognosis among all subtypes of pulmonary hypertension in Japan, <i>Int J Cardiol</i> . 2020 Feb 1;300:228-235.
Lajoie 2016	Lajoie A.C., Lauzière G., Lega J.C., i in., Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Lancet Respir Med</i> . 2016 Apr;4(4):291-305
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Nishimura 2013	Nishimura R., Tanabe N., Sugiura T. i in., Improved Survival in Medically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, <i>Circ J</i> 2013; 77: 2110–2117
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Program lekowy B.74.	Program lekowy „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH)” (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26) regulowany załącznikiem B.74 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Quadery 2018	Quadery S.R., Swift A.J., Billings C.G. i in., The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Eur Respir J. 2018 Sep 16;52(3):1800589
Roman 2013	Roman A., Barbera J.A., Castillo M.J. i in., Health-related quality of life in a national cohort of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Arch Bronconeumol. 2013 May;49(5):181-8.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sandqvist 2021	Sandqvist A., Kylhammar D., Bartfay S-E. i in., Risk stratification in chronic thromboembolic pulmonary hypertension predicts survival, Scand Cardiovasc J. 2021 Feb;55(1):43-49
Santos 2018	Santos M., Gomes A., Cruz C. i in., Long-term survival in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Insights from a referral center in Portugal, Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2018 Sep;37(9):749-757.
Schweikert 2014	Schweikert B., Pittrow D., Vizza C.D. i in., Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries, BMC Health Serv Res. 2014 Jun 9;14:246
Siennicka 2019	Siennicka A., Darocha S., Banaszkiwicz M. i in., Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a multidisciplinary team, Ther Adv Respir Dis 2019, Vol. 13: 1–13
Skoro-Sajer 2007	Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. i in., Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007; 5(3): 483-489.
Saouti 2008	Saouti N., de Man F., Westerhof N., i in., Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Med. 2009 Jul;103(7):1013-9
Sprawozdanie NFZ za rok 2020	Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
Sprawozdanie NFZ za rok 2021	Uchwała Nr 37/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2021 r.
Sprawozdanie NFZ za rok 2022 I poł.	Uchwała Nr 19/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Taniguchi 2019	Taniguchi Y., Jaïs X., Jevnikar M., i in., Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2019 Aug;38(8):833-842
Urushibara 2015	Urushibara T., Tanabe N., Suda R. i in., Effects of Surgical and Medical Treatment on Quality of Life for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, <i>Circ J</i> 2015; 79: 2696–2702
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 118/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 września 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 września 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 6/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 stycznia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie