

**Sildenafil (Revatio®)  
w leczeniu dzieci i młodzieży  
z tętnicznym nadciśnieniem płucnym**

**Analiza minimalizacji kosztów**



Warszawa  
marzec 2014



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17B  
02-676 Warszawa  
tel.: +48 22 335 61 00  
fax: +48 22 335 61 11

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:** [REDACTED] Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, marzec 2014.

---

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania syldenafilem (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem (Tracleer®, Actelion).

### Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy syldenafilem i bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność syldenafilem i bozentanu oraz regulacje ustawowe, koszt stosowania syldenafilem nie powinien być większy niż koszt bozentanu.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Uznano, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych, co jest zgodne z opinią ekspertów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Revatio® ze środków publicznych w nowym wskazaniu refundacyjnym zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym dla dostępnych prezentacji doustnych leku, tj. tabletek powlekanych oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Koszt nabycia [REDAKTOWANE] produktu Tracleer® przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (cena hurtowa brutto: [REDAKTOWANE] 10 319,40 PLN).

Wnioskowane jest włączenie nier refundowanej dotychczas postaci doustnej preparatu Revatio® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml) do istniejącej grupy limitowej 1076.0, Sildenafilum, w ramach której lek aktualnie finansowany jest w postaci tabletek powlekanych. [REDAKTOWANE]

Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi dla leków dostępnych w ramach programu lekowego, wnioskowana jest kwalifikacja syldenafilem do bezpłatnego wydawania leku.

[REDAKTOWANE]

Dawkowanie sildenafilu przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), natomiast bozentanu – zgodnie z zapisami programu lekowego i ChPL. Schematy dawkowania obu leków zależne są od masy ciała pacjenta.

W oszacowaniu udziału w rynku poszczególnych opakowań preparatu Revatio®, odsetka chorych znajdujących się w poszczególnych przedziałach masy ciała, a także kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne wykorzystano uśrednione wyniki 3 ankiet wypełnionych przez 4 ekspertów doświadczonych w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym pochodzących z ośrodków, w których obecnie realizowana jest część B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, a łącznie leczonych jest niemal połowa wszystkich dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce.

Niepełne parametry dotyczące [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] testowano w ramach analizy wrażliwości.

### Wyniki

- W analizie podstawowej z perspektywy płatnika roczny koszt terapii sildenafilem wyniósł [REDAKTOWANE]
- Największą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie, zgodnie z którym [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] - roczny koszt stosowania sildenafilu był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDAKTOWANE]
- Najmniejszą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie, zgodnie z którym [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] - roczny koszt stosowania sildenafilu był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDAKTOWANE]
- Iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących sildenafil wyniósł [REDAKTOWANE] i jest niższy w porównaniu do bozentanu (522,2 tys. PLN/QALY). Zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia wskazuje na znacznie niższe współczynniki CUR: odpowiednio [REDAKTOWANE] dla sildenafilu i [REDAKTOWANE] dla bozentanu.
- W niniejszej analizie niezależnie od scenariusza koszty stosowania sildenafilu są niższe od kosztów bozentanu, w związku z czym „cena progowa” sildenafilu w postaci tabletek musiałaby być [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

### Wnioski

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w Polsce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w bardzo wąskiej populacji pacjentów (choroba sieroca).

---

We wszystkich wariantach niniejszej analizy minimalizacji kosztów wykazano, że sildenafil jest tańszą opcją terapeutyczną niż bozentan w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Wskazane istotne oszczędności z perspektywy płatnika, które mogą się kumulować na przestrzeni lat, wynikają głównie z istotnie niższej ceny sildenafilu w porównaniu do bozentanu.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania sildenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

## **Słowa kluczowe**

syildenafil, bozentan, dzieci, tętnicze nadciśnienie płucne, analiza minimalizacji kosztów

---

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>7</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>8</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Uzasadnienie kliniczne</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Zakres analizy – minimalne wymagania</b> .....	<b>17</b>
<b>5 Populacja</b> .....	<b>18</b>
<b>6 Strategia i technika analityczna</b> .....	<b>19</b>
<b>7 Perspektywa</b> .....	<b>20</b>
<b>8 Horyzont czasowy analizy</b> .....	<b>21</b>
<b>9 Dyskontowanie</b> .....	<b>22</b>
<b>10 Parametry</b> .....	<b>23</b>
10.1 Udział w rynku.....	24
10.2 Dawkowanie .....	24
10.3 Koszty jednostkowe.....	26
10.3.1 Koszty nabycia substancji czynnych.....	26
10.3.2 Koszty podania leków .....	28
10.3.3 Koszty monitorowania leczenia .....	29
10.4 Analiza wrażliwości .....	30
10.5 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych .....	32
10.6 Podsumowanie założeń i parametrów .....	35
<b>11 Przeglądy systematyczne</b> .....	<b>37</b>
11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	37
11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia ..	41
<b>12 Wyniki</b> .....	<b>43</b>
12.1 Analiza podstawowa .....	43
12.2 Analiza wrażliwości.....	44



12.3	Analiza progowa .....	45
12.4	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych .....	46
12.4.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię .....	46
12.4.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną .....	46
12.4.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej .....	47
<b>13</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja.....</b>	<b>49</b>
<b>14</b>	<b>Wnioski końcowe .....</b>	<b>52</b>
<b>15</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>53</b>
15.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	53
15.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia ..	58
15.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	63
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>67</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>69</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>70</b>

---

## Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
BOS	bozentan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utilities ratio</i> )
DDD	zdefiniowana dawka dobowa (ang. <i>defined daily dose</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> )
PDD	dobowa dawka przepisana (ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i> )
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PL	program lekowy
PLA	placebo
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SIL	syldenafil
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania sildenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem (Tracleer®, Actelion).

Założono finansowanie sildenafilu w ramach części B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, przy wycenie preparatów zgodnie z obowiązującą ustawą refundacyjną.<sup>1</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

**Tab. 1. Kontekst analizy według schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym
interwencja (I)	sildenafil (Revatio®, Pfizer)
komparator (C)	bozentan (Tracleer®, Actelion)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"><li>• podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*</li></ul>
horyzont czasowy	1 rok
scenariusz	finansowanie w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego
parametry	koszt nabycia i podania substancji czynnych, koszt monitorowania leczenia
wyniki (O)	bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem i podaniem substancji czynnych oraz monitorowaniem leczenia

\* która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

---

## 2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej<sup>2</sup> dla problemu decyzyjnego<sup>3</sup> nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze syldenafile lub bozentanu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

### Wnioski z analizy klinicznej

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (syldenafil), 3 opracowań wtórnych oraz dodatkowych doniesień naukowych z niższego poziomu wiarygodności przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafile i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

U większości badanych chorych syldenafil charakteryzował się wysoką skutecznością w zakresie obniżania klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą współczynnika pochłaniania tlenu i testu 6-minutowego marszu. Zmiana parametrów hemodynamicznych była zależna od dawki syldenafile – największe efekty otrzymano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego oraz wskaźnika sercowego podczas stosowania średniej i wysokiej dawki, natomiast dawki niskie nie powodowały istotnych zmian. Komunikat *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) o zwiększonej śmiertelności podczas leczenia za pomocą syldenafile w wysokich dawkach nie znajduje zastosowania w przypadku stosowania leku w dawkach zgodnych z ChPL i zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Podczas terapii bozentanem u większości chorych obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-minutowego marszu. Pomimo braku zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia, wyniki kwestionariusza *Global Clinical Impression* ocenionego przez opiekuna i lekarza dziecka wskazują na poprawę stanu chorego po zastosowaniu bozentanu. Największe zmiany parametrów hemodynamicznych raportowano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego.

Oba preparaty charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W grupach przyjmujących syldenafil najczęściej raportowano ból głowy, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jednak były to zazwyczaj zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia. W przypadku bozentanu, oprócz infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często obserwowano hipotensję systemową oraz obrzęk, jak również wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Raportowane w badaniach zgony i przyczyny przerwania leczenia najczęściej nie były związane z przyjmowanym lekiem.

Ze względu na ograniczenia dowodów naukowych, w tym brak wysokiej jakości badania z grupą kontrolną dla bozentanu, nie jest możliwe wiarygodne odniesienie się i porównanie z sildenafiliem. Stąd, na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. W oparciu o miejsce leku w wytycznych sildenafil może być uznany za porównywalną opcję terapeutyczną w stosunku do bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Należy podkreślić, że w kontekście dowodów naukowych, wiarygodne (tj. w oparciu o badania randomizowane) odniesienie się do skuteczności eksperymentalnej jest możliwe wyłącznie dla sildenafilu.

Szczegółową ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przedstawiono w osobnym dokumencie.<sup>2</sup> Przeprowadzenie wyłącznie jakościowego porównania pośredniego ocenianych technologii w oparciu o doniesienia z różnego poziomu wiarygodności (sildenafil – badanie RCT; bozentan – głównie badania prospektywne bez grupy kontrolnej) ogranicza możliwość przedstawienia informatywnego zestawienia oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanej technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii.

---

### 3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Preparat Revatio® (tabl. powł., 20 mg, 90 tabl.) aktualnie refundowany jest w ramach części A (Leczenie TNP u dorosłych) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w I rzucie (w monoterapii) oraz II rzucie (w skojarzeniu z iloprostem). Lek wydawany jest bezpłatnie, a koszt 1 opakowania dla płatnika wynosi 2 131,92 PLN.<sup>4</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Revatio® ze środków publicznych w nowym wskazaniu refundacyjnym zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym<sup>5</sup> dla dostępnych prezentacji doustnych leku:

- tabletki powlekane, 20 mg, 90 tabl.;
- proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml.

Wnioskowane jest włączenie nierefundowanej dotychczas postaci doustnej preparatu Revatio® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml) do istniejącej grupy limitowej 1076.0, Sildenafilum, w ramach której lek aktualnie finansowany jest w postaci tabletek powlekanych.<sup>4</sup>

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.<sup>1</sup>

Lek Revatio® w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej spełnia powyższe kryteria, tym samym kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej z sildenafilum w postaci tabletek powlekanych - 1076.0, Sildenafilum.<sup>4</sup>

Odpowiednik, zgodnie z art. 2 pkt 13 Ustawy, to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej.<sup>1</sup> Lek Revatio® proszek do sporządzania zawiesiny doustnej nie jest zatem odpowiednikiem leku Revatio® tabletki powlekane ze względu na inną postać farmaceutyczną.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o

świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>1</sup>

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości sildenafilu nad technologiami alternatywnymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (bozentan; patrz Analiza kliniczna<sup>2</sup>), tym samym zachodzą powyższe okoliczności.

Zakładając potencjalnie zbliżoną skuteczność sildenafilu i bozentanu, urzędowa cena zbytu sildenafilu nie może być wyższa niż urzędowa cena bozentanu, jako technologii dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (skorygowana o liczbę DDD).

Mając na uwadze powyższe ograniczenia oraz aktualną cenę bozentanu (Tracleer®)<sup>4</sup> deklarowaną przez Wnioskodawcę cena preparatu Revatio® spełnia ten warunek.



Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.<sup>1</sup>

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny dla produktu Revatio® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) [redacted] Revatio® (tabletki powlekane) i Tracleer® (bozentan) zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ na marzec-kwiecień 2014 r. (marża hurtowa 5%).

Tab. 2. Kalkulacja ceny dla produktu Revatio® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) [REDACTED] Revatio® (tabletki powlekane) i Tracleer® (bozentan) - stan na marzec-kwiecień 2014 r. (marża hurtowa 5%).

Preparat	Zawartość opak., mg	DDD, <sup>a</sup> mg	Liczba DDD/opak.	Poziom odpłatności	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN/DDD	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tracleer, tabl. powl., 0,125 g, 56 tabl.	7 000	250	28,0	bezpłatnie	9 100,00	9 828,00	351,00	10 319,40	10 319,40

DDD - zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*).



## 4 Zakres analizy – minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ:<sup>7</sup> „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.<sup>1</sup>

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa) – patrz rozdz. 12.3.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

---

## **5 Populacja**

Populację docelową dla syldenafilem stanowią dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.<sup>5</sup>

Bozentan aktualnie finansowany jest w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 2-18 r.ż. z tętnicznym nadciśnieniem płucnym,<sup>4</sup> w związku z czym przyjęto założenie upraszczające, zgodnie z którym populacje dla obu analizowanych opcji terapeutycznych są takie same.

## 6 Strategia i technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo* na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.<sup>2</sup>

Uznając powyższe założenia (patrz rodz. 2 Uzasadnienie kliniczne i rodz. 3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny), w tym brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy sildenafiliem i bozentanem, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Uznano, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych, co jest zgodne z opinią ekspertów wyrażoną w badaniu ankietowym (patrz rozdz. 10).

---

## 7 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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,<sup>7</sup> analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; wersja 2.1) „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”<sup>8</sup>

W niniejszej analizie nie zidentyfikowano bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem aktywnego leczenia, które mogłyby istotnie obciążać chorego oraz różnicować analizowane terapie (m.in. brak współpłacenia pacjenta za leki stosowane w ramach programu lekowego). Tym samym, oszacowania z perspektywy NFZ odpowiadają oszacowaniom z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W związku z powyższym, niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

## **8 Horyzont czasowy analizy**

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia.

---

## **9 Dyskontowanie**

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>7</sup> oraz wytycznymi AOTM,<sup>8</sup> jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W niniejszej analizie nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów ze względu na 12-miesięczny horyzont analizy.

## 10 Parametry

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Uznano, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych, co jest zgodne z opinią ekspertów – patrz poniżej.

Część parametrów wykorzystanych w niniejszej analizie oszacowano w oparciu o dane z badania ankietowego, przeprowadzonego w 3 ośrodkach doświadczonych w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w których obecnie realizowana jest część B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Ankieta została wypełniona przez następujących ekspertów:

[Redacted text block]

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci obecnie leczone jest w 9 ośrodkach w Polsce. Spośród 113 dzieci z PAH w Polsce, [Redacted text]

[Redacted text block]

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w Polsce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w bardzo wąskiej populacji pacjentów (choroba sieroca).

Wyniki 3 ankiet uśredniono i wykorzystano w niniejszej analizie w odniesieniu do:

- oszacowania udziału w rynku poszczególnych opakowań preparatu Revatio®,
- oszacowania odsetka chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała,
- wskazania kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne.

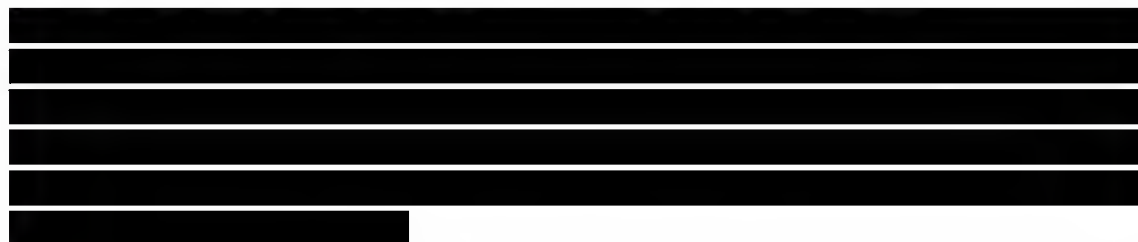
Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

---

## 10.1 Udział w rynku

Dostępne są 2 prezentacje doustne syldenafilu:

- tabletki powlekane, 20 mg, 90 tabl.;
- proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml.



Tab. 3. Udział w rynku poszczególnych opakowań preparatu Revatio® (na podstawie badania opinii w grupie ekspertów).

Scenariusz	Tabletki	Proszek	Źródło
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

## 10.2 Dawkowanie

Zgodnie z ChPL syldenafilu zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat o masie ciała  $\leq 20$  kg wynosi 10 mg (1 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała  $> 20$  kg - 20 mg (2 ml przygotowanej zawiesiny lub jedna tabletka) trzy razy na dobę.<sup>5</sup>

Zgodnie z ChPL bozentanu zalecana dawka początkowa i podtrzymująca u dzieci w wieku 2 lat i starszych wynosi 2 mg/kg m.c., rano i wieczorem.<sup>10</sup> Z kolei zgodnie z obowiązującym programem lekowym, u dzieci z masą ciała od 20 do 40 kg dawka początkowa (4 tygodnie) bozentanu wynosi 31,25 mg dwa razy na dobę i dawka podtrzymująca - 62,5 mg dwa razy na dobę, natomiast u dzieci z masą ciała większą niż 40 kg dawka początkowa (4 tygodnie) wynosi 62,5 mg dwa razy na dobę, a dawka podtrzymująca - 125 mg dwa razy na dobę.<sup>4</sup>

W analizie podstawowej dawkę dobową syldenafilu przyjęto zgodnie z ChPL, natomiast bozentanu - zgodnie z obowiązującym programem lekowym. Ze względu na brak podanego w programie lekowym dawkowania bozentanu u chorych z masą ciała poniżej 20 kg, przyjęto dawkowanie zgodnie z ChPL. Z siatek centylowych<sup>11</sup> odczytano, że średnia masa ciała dziewczynek i chłopców w wieku 2 lat wynosi odpowiednio 12 kg i 13 kg, co oznacza analizowany zakres masy ciała wynoszący 12-20 kg. W celu ustalenia



dobowej dawki leku przyjęto średnią masę ciała w grupie pacjentów < 20 kg na 16 kg, co oznacza, że średnia dobową dawkę bozentanu w tej grupie wynosi 32 mg dwa razy na dobę.

**Tab. 4. Schematy dawkowania sildenafilu i bozentanu zgodnie z ChPL i programem lekowym.**

Parametr	Przedziały masy ciała pacjentów		
	< 20 kg	20-40 kg	> 40 kg
dawka dobową SIL, mg	30	60	60
dawka dobową BOS, mg	64 mg	62,5 (pierwsze 4 tyg.), 125	125 (pierwsze 4 tyg.), 250

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 zwrócić uwagę, że dobowe dawki leków przyjęto w oparciu o Charakterystykę Produktów Leczniczych, a nie o zdefiniowane dawki dobowe (ang. *defined daily dose*) wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*).<sup>6</sup> Uznano, że ze względu na różne wskazania dla leków (m.in. leczenie innych postaci nadciśnienia płucnego, w tym także u dorosłych, leczenie zaburzeń erekcji w przypadku syldenafilu), dawki WHO nie odpowiadają analizowanemu wskazaniu.

Zgodnie z ChPL syldenafilu „po rozpuszczeniu butelka zawiera 112 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml przeznaczone jest do dawkowania i podawania”,<sup>5</sup> w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto założenie, zgodnie z którym chory zużyje 90 ml, tj. 900 mg syldenafilu z każdego opakowania zawierającego proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

### 10.3 Koszty jednostkowe

#### 10.3.1 Koszty nabycia substancji czynnych

Zestawienie cen [REDACTED] Tracleer® zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.<sup>4</sup> wykorzystanych w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 3. [REDACTED]

Oszacowanie dziennego kosztu zakupu sildenafilu (uwzględniono udział w rynku obu prezentacji leku oraz rzeczywiste zużycie proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w wysokości 900 mg/opakowanie) i bozentanu w zależności od przyjętej dawki dobowej zestawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 8. Oszacowanie kosztów dziennych sildenafilu w poszczególnych scenariuszach.**

Scenariusz	Odsetek pacjentów w przedziałach masy ciała			Dawka dobową, mg	Sildenafil, PLN/PDD
	< 20 kg	20-40 kg	> 40 kg		
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

**Tab. 9. Oszacowanie kosztów dziennych bozentanu w poszczególnych scenariuszach.**

Scenariusz	Odsetek pacjentów w przedziałach masy ciała			Dawka dobową, mg	Bozentan, PLN/PDD
	< 20 kg	20-40 kg	> 40 kg		
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Zestawienie kosztów dziennych sildenafilu i bozentanu w poszczególnych scenariuszach przedstawiono poniżej.

**Tab. 10. Zestawienie kosztów dziennych syldenafilu i bozentanu w poszczególnych scenariuszach.**

Scenariusz	Syldenafil, PLN/PDD	Bozentan, PLN/PDD
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

### 10.3.2 Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano w oparciu o założenie, że syldenafil i bozentan podawane są w warunkach ambulatoryjnych. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r.; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN – patrz tabela poniżej.

Wartość jednego punktu rozliczeniowego dla powyższej procedury przyjęto na poziomie **52 PLN/pkt** na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku.

Koszt 1 wizyty ambulatoryjnej w przypadku chorych leczonych za pomocą syldenafilu i bozentanu jest taki sam – patrz tabela poniżej.

**Tab. 11. Koszty jednostkowe związane z podaniem leku.**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktową	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00

Przyjęto założenie, zgodnie z którym 1 opakowanie leku wydawane jest na 1 wizycie ambulatoryjnej. Liczba podań leku w ciągu roku zależy od przyjętej dawki dobowej leków (patrz rodz. 10.1) oraz udziału w rynku sildenafilu w postaci tabletek i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (patrz rodz. 0).

Zestawienie średniej liczby wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku przyjętych w poszczególnych wariantach przedstawiono poniżej.

**Tab. 12. Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem sildenafilu i bozentanu.**

Scenariusz	Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku	
	Sildenafil	Bozentan
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

### 10.3.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia dzieci z nadciśnieniem płucnym – procedura nr 5.08.08.0000039 (diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego - dzieci). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku.

Wartość jednego punktu rozliczeniowego dla powyższej procedury przyjęto na poziomie **52 PLN/pkt** na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku.

Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r., procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000039 wyceniono na 18 punktów, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 936,00 PLN.

Roczne koszty monitorowania leczenia za pomocą sildenafilu i bozentanu są takie same – patrz tabela poniżej.

**Tab. 13. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego - dzieci	5.08.08.0000039	18	52,00	936,00

#### **10.4 Analiza wrażliwości**

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Założenia poszczególnych scenariuszy szczegółowo opisano w rozdz. 10.1 i 10.2 oraz zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
		Wartość	Źródło	Wartość	Źródło


arb. – założenie arbitralne; BOS – bozentan; SIL – sildenafil.

---

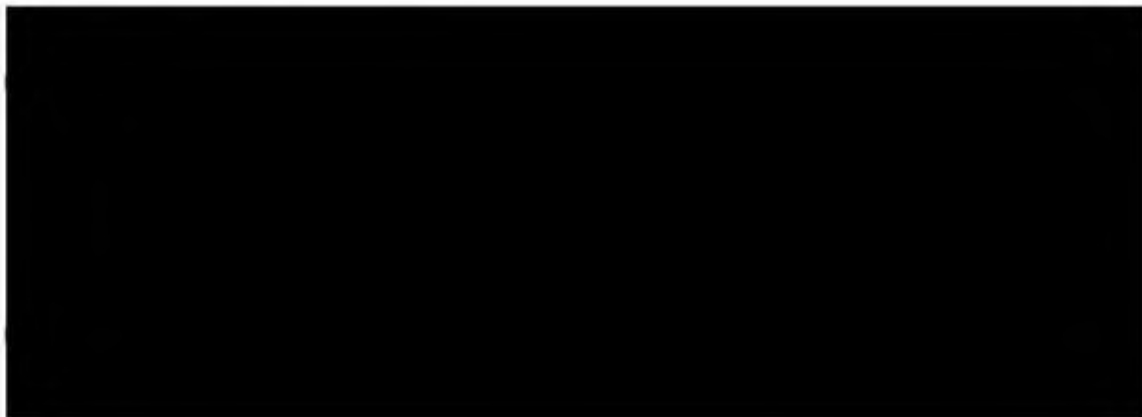
## 10.5 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, tj.: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”, analiza ekonomiczna powinna zawierać:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia;
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. 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 punkcie 2.

W celu oszacowania wyżej wymienionych parametrów zbudowano prosty model ekonomiczny (patrz rycina poniżej) 

Ryc. 1. Schemat modelu ekonomicznego.





The table content is completely redacted with black bars.

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

Z każdym stanem zdrowotnym wiązał się odmienny poziom użyteczności, wyrażający jakość życia pacjentów przebywających w tych stanach. Najwyższą użyteczność ma stan, w którym [Redacted], natomiast najniższą (0) – zgon. W celu identyfikacji wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie, wykonano przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 11.2).

Przy wyborze źródła danych kierowano się następującymi kryteriami: walidacją metody uzyskania wartości użyteczności, podobieństwem populacji z badania do populacji docelowej pacjentów, zgodnością definicji stanu zdrowia oraz sposobem prezentacji wartości użyteczności, umożliwiającym ich wykorzystanie w modelu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań opisujących wartości użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu ekonomicznym u dzieci i młodzieży z PAH.

W związku z powyższym, użyteczności stanów zdrowia u dzieci i młodzieży z PAH przyjęto, jak dla dorosłych, ze względu na brak innych, bardziej wiarygodnych danych.

Podobne podejście zastosowano w analizie ekonomicznej Angus 2003, gdzie użyteczności stanów zdrowia dla noworodków również przyjęto, jak dla dorosłych z powodu braku danych.<sup>15</sup> Zastosowane podejście jest ograniczeniem analizy, jednak tylko w taki sposób możliwe jest przybliżenie zysku QALY w analizowanej populacji chorych.

[Redacted text block]

W analizie nie uwzględniono wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania:

[Redacted text block]

Tab. 16. Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od [Redacted] wykorzystane w niniejszej analizie.

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

Korzystając z powyższych założeń oszacowano efekt zdrowotny w postaci zysku QALY dla bozentanu.

Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy syldeofilem i bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

W uproszczonym modelu przyjęto 12-tygodniowy horyzont czasowy zgodny z horyzontem badań klinicznych, jednakowy dla kosztów i wyników zdrowotnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na horyzont czasowy nie przekraczający 1 roku nie przeprowadzono dyskontowania.

## 10.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy sildenafilem i bozentanem stosowanych w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów;
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych oraz koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby; zgodnie z opinią ekspertów przyjęto, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych;
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym;
- udział w rynku poszczególnych opakowań produktu Revatio® oraz odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała przyjęto w oparciu o [REDACTED];
- dawkowanie sildenafilu przyjęto w oparciu o ChPL, natomiast bozentanu - w oparciu o zapisy programu lekowego oraz ChPL;
- założono, że chory zużyje 90 ml, tj. 900 mg sildenafilu z każdego opakowania zawierającego proszek do sporządzania zawiesiny doustnej;
- wartości użyteczności stanów zdrowia dla dzieci i młodzieży z PAH przyjęto, jak dla dorosłych z PAH;
- założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla sildenafilu i bozentanu;
- koszt nabycia preparatu [REDACTED] Tracleer® przyjęto zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym na marzec-kwiecień 2014 r.;  
[REDACTED]
- koszty podania leków i monitorowania leczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r.;
- przyjęto, że na 1 wizycie ambulatoryjnej wydawane jest 1 opakowanie sildenafilu lub bozentanu;
- na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52 PLN/pkt.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty zakupu leków, PLN/opak.:		
syldenafil – tabletki/proszek	[Redacted]	[Redacted]
bozentan	10 319,40	obwieszczenie MZ4
Koszty podania leków, PLN/podanie		
syldenafil/bozentan	104	Zarządzenie nr 5/2014/DGL
Koszty monitorowania chorego, PLN/rok		
syldenafil/bozentan	936	Zarządzenie nr 5/2014/DGL

## 11 Przeglądy systematyczne

### 11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dla syldenafile i bozentanu przeszukiwano bazy PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR) z datą odcięcia 19 lutego 2014 r.

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (odpowiednio Tab. 26 Tab. 30). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>16</sup>

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej i populacji.\* Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla baz MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

W I etapie wyszukiwania do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączano badania, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły populacji dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym;
- porównywały koszty i efekty zdrowotne syldenafile i bozentanu;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Ze względu na brak badań spełniających powyższe kryteria włączenia, wyszukiwanie rozszerzono do badań z udziałem populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym bez względu na wiek.

---

\* Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

---

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 19 lutego 2014 r. zidentyfikowano 10 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM<sup>17</sup>/PRISMA<sup>18</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 4 w Aneksie 15.1.

Do przeglądu włączono 4 badania pierwotne i 2 opracowania wtórne opublikowane w formie pełnotekstowej i przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ponadto, wyjątkowo do przeglądu został włączony 1 abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki jedynej zidentyfikowanej analizy ekonomicznej porównującej koszty i efekty zdrowotne syldenafile i bozentanu w populacji dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 31, natomiast wykluczonych z analizy – w Tab. 32 (patrz Aneks 15.1).

W badaniu dostępnym jedynie w formie abstraktu konferencyjnego porównywano efektywność kosztową syldenafile (60 mg/d) i bozentanu (125 mg/d) w populacji dzieci i młodzieży w wieku < 18 r.ż. z tętniczym nadciśnieniem płucnym klasy III po niepowodzeniu terapii za pomocą blokerów kanału wapniowego z perspektywy płatnika publicznego w Meksyku w horyzoncie 1 roku. W tym celu wykorzystano model Markowa z 1-miesięcznymi cyklami. Miarą skuteczności terapii był wskaźnik sercowy, tolerancja wysiłku, redukcja współczynnika naczyniowego oporu płucnego, długość pobytu w szpitalu i częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Zużycie zasobów i koszty oszacowano w oparciu o dane *Instituto Mexicano del Seguro Social* (n=120). Parametry kosztowe obejmowały koszty pobytu w szpitalu, koszty badań laboratoryjnych i diagnostycznych, zakup leków oraz koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Roczne koszty związane z leczeniem za pomocą syldenafile i bozentanu wyniosły odpowiednio 13 373 USD [11 965-15 495] i 20 110 USD [19 589-20 631]. Stosowanie syldenafile powodowało zwiększenie wskaźnika sercowego o 8,05% [7,87-8,24], tolerancji wysiłku o 10,14% [9,96%-10,33%], jak również redukcję współczynnika naczyniowego oporu płucnego o 1,5% [1,32-1,68], zmniejszenie częstości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych o 11,54 [11,36-11,72] w przeliczeniu na 1000 zdarzeń oraz redukcję długości pobytu w szpitalu o 8,90 dni [8,72-9,09]. W analizie wykazano, że syldenafil jest bardziej skuteczny i tańszy w porównaniu do bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH.

W przeglądzie systematycznym Chen 2009 (NICE) oceniono efekty zdrowotne oraz efektywność kosztową stosowania epoprostenolu, iloprostu, bozentanu, sitaksentanu i syldenafile w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W publikacji, oprócz przeglądu systematycznego dowodów klinicznych i ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, przedstawiono również wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej – patrz tabela poniżej.

Celem przeglądu systematycznego Strange 2011 było podsumowanie dowodów farmakoekonomicznych dla bozentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1). Badania RCT oraz badania otwarte opublikowane w języku angielskim (również w postaci abstraktów) w okresie od stycznia 1980 r. do marca 2011 r. wyszukiwano w bazach Medline i Embase za pomocą słów kluczowych *'hypertension, pulmonary' OR 'pulmonary hypertension' OR 'pulmonary arterial hypertension' OR 'bosentan' OR 'endothelin receptor antagonists'*. Do przeglądu włączono 24 badania, w tym 5 analiz ekonomicznych, z czego 3 włączono do niniejszej analizy (Chen 2009, Garin 2009, Dranitsaris 2009) – patrz tabela poniżej. Pozostałe 2 badania (Stevenson 2009 i Włodarczyk 2006) nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego, ponieważ przedstawiały jedynie porównanie bozentanu z placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki 2 badań, w których zastosowano model Markowa (efekty zdrowotne wyrażone w postaci QALY), 1 analizę minimalizacji kosztów (założono zbliżone efekty zdrowotne) oraz 2 badania przedstawiające koszty stosowania sildenafilu i bozentanu. Badania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii (n=1), USA (n=2), Kanadzie (n=1) i Gwatemali (n=1).

Wnioski ze wszystkich badań ekonomicznych włączonych do przeglądu wskazują, że sildenafil jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do bozentanu przy zbliżonych efektach zdrowotnych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Tab. 1B. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych w populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Nr	Publikacja	Państwo, waluta	Populacja (dorosli)	Perspektywa	Horizont	Model	Użyteczność	Porównanie	Δ koszty	Δ QALY	ICUR	Wnioski
1	Chen 2009	Wlk. Brytania, GBP	PAH (grupa 1), WHO III	NHS	dożywno (30 lat)	M	Keogh 2007 Meads 2008 Kirsch 2000 Olschewski 2002	SIL vs BOS SIL vs PLA BOS vs PLA	-129 000* -36 000 93 000	-0,26* 3,23S 3,494	496 154* SIL D 27 000	wyższa efektywność kosztowa SIL vs BOS
2	Garin 2009	USA, USD	PAH, WHO III/IV	PP	1 rok	M	Keogh 2007	SIL vs BOS	-31 535	0	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS przy zbliżonych efektach zdrowotnych
3	Dranitsaris 2009	Kanada, CAD	PAH, WHO II/III	PP	3 lata	CMA	-	SIL vs BOS	-116 394	-	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS
4	Angalakuditi 2010	USA, USD	PAH	PP	1 mies.	-	-	SIL vs BOS	-1 700	-	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS
5	Vida 2007	Gwatemala, USD	PAH	bd	3 mies.	-	-	SIL vs BOS**	-9 879	-	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS

CMA – analiza minimalizacji kosztów; D – dominacja (wyższa skuteczność przy niższych kosztach); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); M – model Markowa; NHS – *National Health Service*; PLA – placebo; PP – perspektywa płatnika publicznego; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

\* obliczenia własne;

\*\* sylденаfil w dawce 0,5 mg/kg m.c./d, bozentan w dawce 250 mg/d.



## 11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *the Center for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* z datą odcięcia 19 lutego 2014 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (patrz Aneks 15.2, odpowiednio Tab. 33-Tab. 37). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Wyszukiwanie ograniczono do populacji dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz *the Cochrane Library* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączano badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- dotyczyły populacji dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym;
- opisywały stany zdrowia przyjęte w modelu ekonomicznym [REDACTED] (patrz rozdz. 10.5);
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań opisujących wartości użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu ekonomicznym u dzieci i młodzieży z PAH.

W związku z brakiem badań w populacji dzieci i młodzieży z PAH, kryteria włączenia rozszerzono do ogólnej populacji chorych z PAH bez względu na wiek.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do niniejszej analizy włączono 2 badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu ekonomicznym przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z PAH: Meads 2008 i McKenna 2008.

Dodatkowo, poszukiwano źródeł wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w analizach ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. Najczęściej stosowano wartości użyteczności pochodzące z badania Keogh 2007 (Cheng 2009 i Garin 2009, jak również w badaniach Roman 2012 i Stevenson 2009 wykluczonych z niniejszej analizy z powodu braku porównania bozentanu i syldenafilu). W badaniu Cheng 2009 dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności pochodzące z badania Meads 2008, Kirsch 2000 oraz Olschewski 2002. Ponadto, w badaniach wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych Roman 2012 i Highland 2003 zastosowano alternatywne wartości użyteczności dla poszczególnych klas wg WHO – patrz tabela poniżej.

Diagram wg QUOROM<sup>17</sup>/PRISMA<sup>18</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, przedstawiono na Ryc. 5 w Aneksie 15.2. Listę publikacji włączonych i wykluczonych z opracowania przedstawiono odpowiednio w Tab. 38 i Tab. 39 w Aneksie 15.2.

Wartości użyteczności stanów zdrowia (klasa I-IV wg WHO) w zidentyfikowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 19. Zidentyfikowane wartości użyteczności dla poszczególnych klas czynnościowych wg WHO.**

Badanie	I	II	III	IV
Meads 2008, PH, BOS, n=869, CAMPHOR	0,89	0,71	0,46	0,30
McKenna 2008, PH, n=249, CAMPHOR, czas 1	-	0,70	0,48	-
McKenna 2008, PH, n=249, CAMPHOR, czas 2	-	0,66	0,45	-
McKenna 2008, PH, n=249, EQ-5D	-	0,69	0,59	-
Keogh 2007, PAH, BOS, n=177, SF-36	0,73	0,67	0,60	0,52
Kirsch 2000, n=64, 2-letni TTO	0,934	0,782	0,553	0,371
Kirsch 2000, n=64, 10-letni TTO	0,930	0,765	0,509	0,284
Olschewski 2002, ** PH, ILO/PLA, n=203, EQ-5D	-	0,75	0,61	0,44
Roman 2012, PAH, EQ-5D*, SA	0,73	0,63	0,51	0,43
Highland 2003, PAH, BOS, EQ-5D*, BC	0,92	0,75	0,27	0,00
Highland 2003, PAH, BOS, EQ-5D*, SA	0,96	0,81	0,35	0,10

\* opinia klinicystów/ekspertów; \*\* dane z badania Chen 2009.

## 12 Wyniki

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W rozdz. 12.2 przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w rozdz. 0 - wyniki analizy progowej, natomiast w rozdz. 12.4 - oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych.

### 12.1 Analiza podstawowa

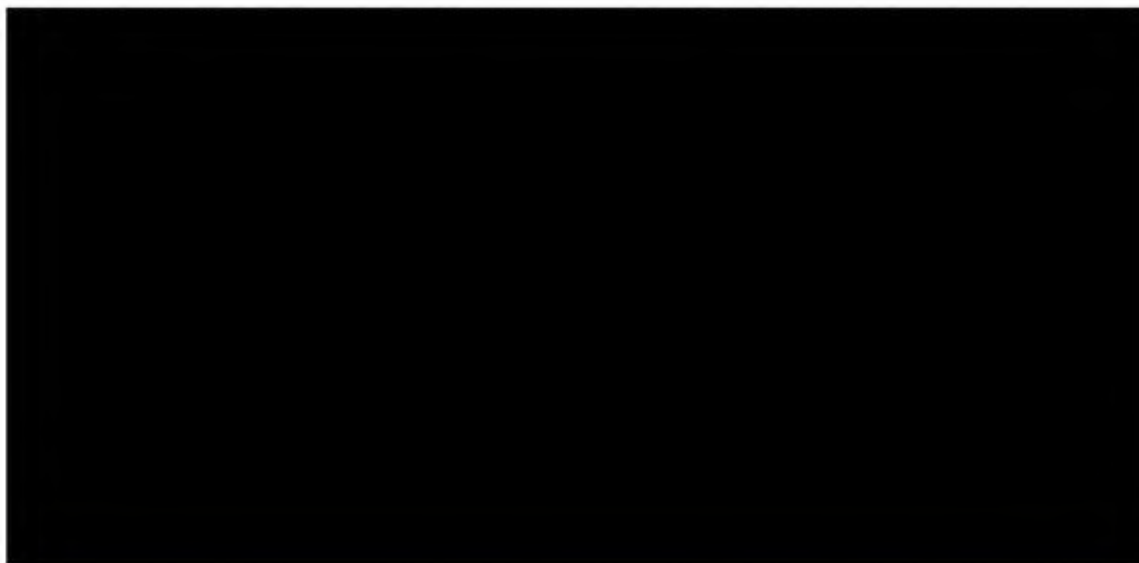
Roczny koszt stosowania sildenafilu z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na ██████████, natomiast bozentanu - ██████████. Oszacowany koszt sildenafilu jest niższy w porównaniu do bozentanu o ██████████

Główną składową kosztów całkowitych terapii stanowi koszt zakupu leków - ██████ w przypadku sildenafilu ██████ przypadku bozentanu.

Tab. 20. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa.

Nazwa	Revatio®	Tracleer®	Różnica
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████

Ryc. 2. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa.



## 12.2 Analiza wrażliwości

Szczegółowy opis poszczególnych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 10.4.

Największy wpływ na oszacowania miał [REDACTED]

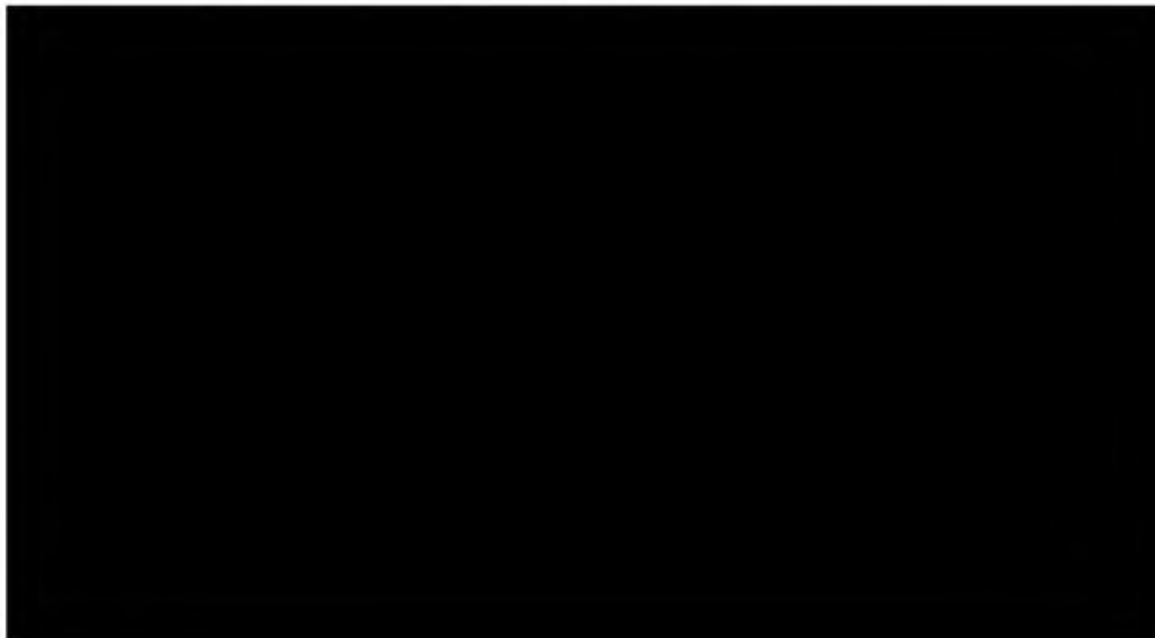
Największą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w [REDACTED] - roczny koszt stosowania syldenafileu był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDACTED]

Najmniejszą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie [REDACTED] - roczny koszt stosowania syldenafileu był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDACTED]

Tab. 21. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości.

Nazwa	Revatio®, PLN	Tracleer®, PLN	Różnica, PLN	Zmiana vs BC, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 3. Różnica rocznych kosztów terapii 1 chorego – sildenafil vs bozentan.



### 12.3 Analiza progowa

Ze względu na niższe koszty związane ze stosowaniem sildenafilu niż bozentanu niezależnie od przyjętego wariantu, „cena progowa” sildenafilu w postaci tabletek musiałaby być [redacted] wyższa od wnioskowanej, natomiast sildenafilu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej – [redacted]

Szczegółowe oszacowania ceny progowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 22. Oszacowanie ceny progowej preparatu Revatio®.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* cena zbytu netto sildenafilu, przy której różnica między kosztem sildenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero.

---

## 12.4 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

### 12.4.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) wynosi [REDACTED] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z [REDACTED] i [REDACTED] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem [REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tab. 23. Iloraz kosztu stosowania syldenafile i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących syldenafil.

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

\* dane zaokrąglone.

### 12.4.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną

Iloraz kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wyniósł [REDACTED] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem [REDACTED] po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem [REDACTED] – patrz tabela poniżej.

**Tab. 24. Iloraz kosztu stosowania bozentanu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bozentan.**

■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

\* dane zaokrąglone.

### 12.4.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej

Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu, że mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 §5 ust. 6 rozporządzenia MZ są równe.

W niniejszej analizie niezależnie od wariantu koszty stosowania sildenafilu są niższe od kosztów bozentanu, w związku z czym zamiast kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto sildenafilu, przy której współczynnik koszt/efekt dla sildenafilu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla bozentanu – patrz tabela poniżej.

Cena sildenafilu w postaci tabletek musiałaby być ■■■■■■■■■■ wyższa od wnioskowanej, natomiast sildenafilu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej – ■■■■■■■■■■ aby współczynnik koszt/efekt dla sildenafilu był równy współczynnikowi koszt/efekt dla bozentanu.

**Tab. 25. Kalkulacja ceny zbytu netto syldenafile, przy której współczynnik koszt/efekt dla syldenafile jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla bozentanu.**



\* cena zbytu netto syldenafile, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, jest równy współczynnikowi, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia), minimalne różnice wynikają z zaokrągleń.



## 13 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę kosztów stosowania sildenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem (Tracleer®, Actelion), zakładając finansowanie sildenafilu w ramach części B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, przy wycenie preparatów zgodnie z obowiązującą ustawą refundacyjną.

Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę sildenafilu lub bozentanu w analizowanej populacji chorych. Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy sildenafilem i bozentanem oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale zgodnym z pozycjonowaniem obu leków w wytycznych klinicznych i rekomendacjach refundacyjnych.

W analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych za pomocą bozentanu (brak danych odnoszących się wyłącznie do populacji dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym), co może stanowić ograniczenie analizy. Podobnie, wyniki dotyczące skuteczności leków pochodzą z prospektywnych badań niekontrolowanych o niskim poziomie wiarygodności, jednak z powodu braku innych danych - zostały włączone do analizy. Zastosowane podejście można jednak uznać za akceptowalne i często stosowane przez autorów tego typu opracowań.

Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy sildenafilem i bozentanem w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu (patrz rozdz. 12.4) założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii. Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto sildenafilu, przy której różnica kosztów sildenafilu i bozentanu wynosi 0 (patrz rozdz. 0).

---

Mając na uwadze ograniczenia wskazane powyżej oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla syldenafile i bozentanu należy interpretować ostrożnie.

W oszacowaniu udziału w rynku poszczególnych opakowań syldenafile, odsetka chorych znajdujących się w poszczególnych przedziałach masy ciała, a także kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne wykorzystano uśrednione wyniki 3 ankiet wypełnionych przez 4 ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w kraju w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży. Określenie parametrów i ich wartości oraz przyjęcie założeń w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród doświadczonych ekspertów klinicznych wskazuje na wysoką wiarygodność danych, szczególnie w przypadku bardzo wąskiej populacji chorych (choroba sieroca), gdzie wiedza ekspercka stanowi główne źródło informacji.<sup>19,20</sup>

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy ze względu na brak zidentyfikowanych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem aktywnego leczenia, które mogłyby istotnie obciążać chorego oraz różnicować analizowane terapie (m.in. brak współpłacenia pacjenta za leki stosowane w ramach programu lekowego).

Główną składową kosztów całkowitych terapii stanowi koszt zakupu leków – ok. [REDACTED] w przypadku syldenafile i ok. [REDACTED] w przypadku bozentanu.

W analizie podstawowej roczny koszt stosowania syldenafile z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na [REDACTED], natomiast bozentanu - [REDACTED]. Oszacowany koszt syldenafile jest niższy w porównaniu do bozentanu o [REDACTED].

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są [REDACTED] przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Największy wpływ na oszacowania miał [REDACTED]

Największą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie, zgodnie z którym [REDACTED] - roczny koszt stosowania syldenafile był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDACTED].

Najmniejszą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie, zgodnie z którym [REDACTED] roczny koszt stosowania syldenafile był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDACTED].

W niniejszej analizie niezależnie od wariantu wykazano, że koszty stosowania sildenafilu są niższe od kosztów bozentanu. Wariant uwzględniający „analizę progową”, ze względu na niższe koszty związane ze stosowaniem sildenafilu niż bozentanu powoduje, że „cena progowa” sildenafilu w postaci tabletek musiałaby być [REDACTED] [REDACTED] wyższa od wnioskowanej, natomiast sildenafilu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej – [REDACTED]

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów wykazano, że sildenafil jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do bozentanu. Wskazane istotne oszczędności z perspektywy płatnika, które mogą się kumulować na przestrzeni lat, wynikają głównie z istotnie niższej ceny leku.

Otrzymane w niniejszej analizie wyniki potwierdzają wnioski z badań ekonomicznych zidentyfikowanych w wyniku przeglądu, które wskazują, że sildenafil jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do bozentanu przy zbliżonych efektach zdrowotnych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Co więcej, analiza ekonomiczna przeprowadzona w populacji dzieci i młodzieży wskazuje, że sildenafil jest nie tylko tańszy, ale również bardziej skuteczny w porównaniu do bozentanu w analizowanej populacji chorych.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania sildenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

---

## 14 Wnioski końcowe

Podsumowanie wyników niniejszej analizy przedstawiono poniżej.

- W analizie podstawowej z perspektywy płatnika roczny koszt terapii syldenafilem wyniósł [REDACTED] i jest niższy o [REDACTED] w porównaniu do bozentanu.
- Największą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie, zgodnie z którym [REDACTED] - roczny koszt stosowania syldenafilu był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDACTED]
- Najmniejszą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie, zgodnie z którym [REDACTED] - roczny koszt stosowania syldenafilu był niższy w porównaniu do bozentanu o [REDACTED]
- Iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących syldenafil wyniósł [REDACTED] i jest niższy w porównaniu do bozentanu [REDACTED]. Zastosowanie alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia wskazuje na znacznie niższe współczynniki CUR: odpowiednio [REDACTED] dla syldenafilu i [REDACTED] dla bozentanu.

[REDACTED] W niniejszej analizie niezależnie od scenariusza koszty stosowania syldenafilu są niższe od kosztów bozentanu, w związku z czym „cena progowa” syldenafilu w postaci tabletek musiałaby być [REDACTED] wyższa od wnioskowanej, natomiast syldenafilu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej – [REDACTED]

Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w Polsce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w bardzo wąskiej populacji pacjentów (choroba sieroca).

We wszystkich wariantach niniejszej analizy minimalizacji kosztów wykazano, że syldenafil jest tańszą opcją terapeutyczną niż bozentan w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Wskazane istotne oszczędności z perspektywy płatnika, które mogą się kumulować na przestrzeni lat, wynikają głównie z istotnie niższej ceny syldenafilu względem bozentanu.

Otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania syldenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

## 15 Aneks

### 15.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (Tab. 26-Tab. 30), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bozentanu (diagram QUOROM<sup>17</sup>/PRISMA<sup>18</sup>, Ryc. 4) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio Tab. 31 i Tab. 32).

**Tab. 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bozentanu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	176 002
#2	Cost allocation [MH]	1 932
#3	Cost-benefit analysis [MH]	58 013
#4	Cost control [MH]	28 198
#5	Cost savings [MH]	8 439
#6	Cost of illness [MH]	16 885
#7	Cost sharing [MH]	3 513
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	176 002
#9	sildenafil [Supplementary Concept]	4 051
#10	sildenafil [TW]	5 466
#11	Revatio [TW] OR Viagra[TW]	992
#12	homosildenafil [TW] OR hydroxyhomosildenafil [TW] OR acetildenafil [TW]	21
#13	NCX-911[TW] OR UK 92480-10[TW] OR UK-92,480-10[TW]	7
#14	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	5 600
#15	bosentan [Supplementary Concept]	1351
#16	bosentan [TW]	1 997
#17	Tracleer [TW] OR Usenta[TW]	34
#18	Ro-47-0203 [TW] OR Ro 47-0203 [TW]	49
#19	<u>#15 OR #16 OR #17 OR #18</u>	2 005
#20	<u>#14 OR #19</u>	7 306
#21	<b>#8 AND #20</b>	<b>80</b>

**Tab. 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla syldenafilu i bozentanu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	62 834
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	95 000
#3	'Cost of illness'/exp	13 553
#4	'Cost control'/exp	47 116
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 420
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	200 178
#7	'sildenafil'/exp OR sildenafil	15 119
#8	Revatio OR Viagra	4 082
#9	homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR acetildenafil	46
#10	'ncx 911' OR 'uk 92480 10' OR 'uk 92,480 10'	31
#11	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	15 196
#12	'bosentan'/exp OR bosentan	5 822
#13	Tracleer OR Usenta	514
#14	'Ro-47-0203' OR 'Ro 47-0203'	156
#15	<u>#12 OR #13 OR #14</u>	5 825
#16	<u>#11 OR #15</u>	18 799
#17	<b>#6 AND #16</b>	<b>358</b>

**Tab. 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla syldenafilu i bozentanu w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and cost analysis] explode all trees	21 477
#2	MeSH descriptor: [Cost allocation] explode all trees	16
#3	MeSH descriptor: [Cost-benefit analysis] explode all trees	15 299
#4	MeSH descriptor: [Cost control] explode all trees	1 152
#5	MeSH descriptor: [Cost savings] explode all trees	889
#6	MeSH descriptor: [Cost of illness] explode all trees	1 101
#7	MeSH descriptor: [Cost sharing] explode all trees	38
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	21 477
#9	sildenafil	860
#10	Revatio OR Viagra	153
#11	homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR acetildenafil	1

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	'ncx 911' OR 'uk 92480 10' OR 'uk 92,480 10'	0
#13	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12</u>	876
#14	bosentan	199
#15	Tracleer OR Usenta	5
#16	'Ro-47-0203' OR 'Ro 47-0203'	3
#17	<u>#14 OR #15 OR #16</u>	200
#18	<u>#13 OR #17</u>	1 033
#19	<b>#8 AND #18</b>	<b>8</b>
#20	#19 in Clinical Trials	0
#21	#19 in Cochrane Reviews	0
#22	#19 in Other Reviews	1
#23	#19 in Technology Assessments	3
#24	#19 in Economic Evaluations	4
#25	#19 in Methods Studies	0
#26	#19 in Cochrane Groups	0

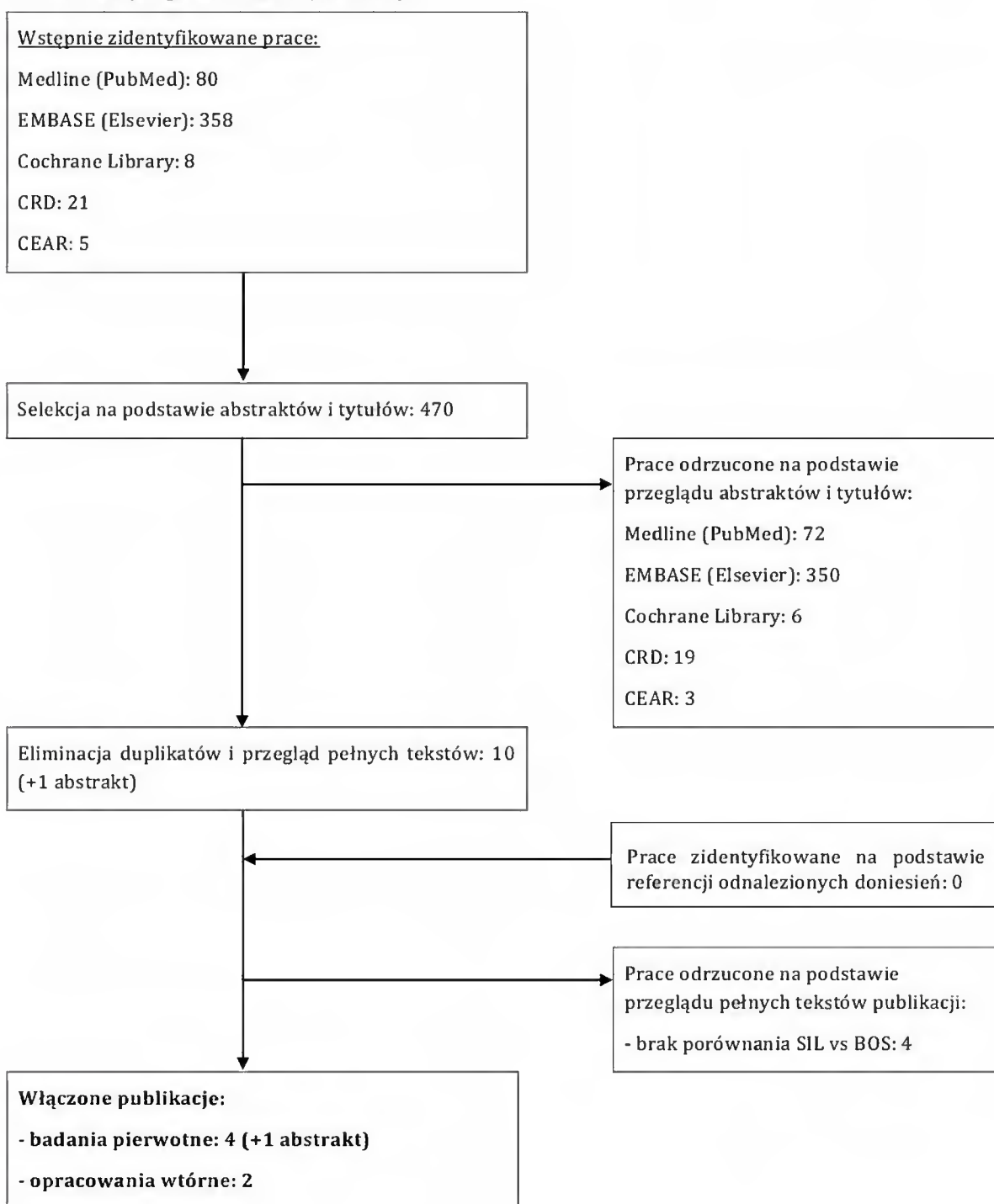
Tab. 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bosentanu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 19.02.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(sildenafil) OR (Revatio) OR (Viagra)	59
#2	(bosentan) OR (Tracleer) OR (Usenta)	18
#3	<u>#1 OR #2</u>	66
#4	cost*	21 807
#5	<b>#1 AND #2</b>	<b>21</b>

Tab. 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bosentanu w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 19.02.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	sildenafil OR Revatio OR Viagra	3
#2	bosentan OR Tracleer OR Usenta	2
#3	<b>#1 OR #2</b>	<b>5</b>

Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla syldenafilu i bozentanu (diagram QUOROM/PRISMA).





**Tab. 31. Spis włączonych analiz ekonomicznych.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne – dzieci z PAH</b>		
1	Arreola-Ornelas 2010	Arreola-Ornelas H, Rosado-Buzzo A, García-Mollinedo L, Dorantes-Aguilar J, Muciño-Ortega E, Mould-Quevedo JF. A pharmacoeconomics assessment of sildenafil in the management of pulmonary arterial hypertension in pediatrics: The Mexican case. <i>Value in Health</i> . 2010;13:3 (A164).
<b>Badania pierwotne – dorośli z PAH</b>		
1	Garin 2009	Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. <i>Clin Drug Investig</i> . 2009;29(10):635-46.
2	Dranitsaris 2009	Dranitsaris G, Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a population-based cost-minimization analysis. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2009;7(1):43-59.
3	Angalakuditi 2010	Angalakuditi M, Edgell E, Beardsworth A, Buysman E, Bancroft T. Treatment patterns and resource utilization and costs among patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. <i>J Med Econ</i> . 2010;13(3):393-402.
4	Vida 2007	Vida VL, Gaitan G, Quezada E, Barnoya J, Castañeda AR. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources. <i>Cardiol Young</i> . 2007 Feb;17(1):72-7.
<b>Przeglądy systematyczne – dorośli z PAH</b>		
1	Strange 2011	Strange G, Keogh A, Dalton B, Gabbay E. Pharmacoeconomic evidence of bosentan for pulmonary arterial hypertension. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2011 Jun;11(3):253-63.
2	Chen 2009	Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2009 Oct;13(49):1-320.

**Tab. 32. Spis wykluczonych analiz ekonomicznych.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Roman A, Barberà JA, Escribano P, Sala ML, Febrer L, Oyagüez I, Sabater E, Casado MA. Cost effectiveness of prostacyclins in pulmonary arterial hypertension. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2012 May 1;10(3):175-88.	brak porównania sildenafilu z bozentanem
2	Stevenson MD, Macdonald FC, Langley J, Hunsche E, Akehurst R. The cost-effectiveness of 57ozentan in the United Kingdom for patients with pulmonary arterial hypertension of WHO functional class III. <i>Value Health</i> . 2009 Nov-Dec;12(8):1100-5.	brak porównania sildenafilu z bozentanem
3	Włodarczyk JH, Cleland LG, Keogh AM, McNeil KD, Perl K, Weintraub RG, Williams TJ. Public funding of 57ozentan for the treatment of pulmonary artery hypertension in Australia: cost effectiveness and risk sharing.	brak porównania sildenafilu z bozentanem

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Pharmacoeconomics. 2006;24(9):903-15.	
4	Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. Chest. 2003 Dec;124(6):2087-92.	brak porównania syldenafile z bozentanem

## 15.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (Tab. 33-Tab. 37), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM<sup>17</sup>/PRISMA<sup>18</sup>, Ryc. 5) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio Tab. 38 i Tab. 39).

**Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility[TIAB] OR disutility[TIAB] OR EQ5D[TIAB] OR SF36[TIAB] OR QALY[TIAB]	118 233
#2	infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	3 677 739
#3	hypertension, pulmonary[MH]	24 740
#4	pulmonary hypertension[TW]	33 541
#5	hyperten*[TW] OR hiperten*[TW]	380 393
#6	pulmona*[TW]	525 057
#7	#5 AND #6	43 267
#8	#3 OR #4 OR #7	43 580
#9	#2 AND #8	12 582
#10	#1 AND #9	73

**Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti	148 824
#2	infan* OR newborn* OR perinat* OR neonat* OR baby/exp OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors/exp OR minors OR minors* OR boy/exp OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child/exp OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild/exp OR schoolchild OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'under age' OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm*	4 541 734
#3	'pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension'	61 133
#4	hyperten* OR hiperten*	682 958
#5	pulmona*	595 462
#6	#4 AND #5	78 864
#7	#3 OR #6	78 864
#8	#2 AND #7	25 198
#9	#1 AND #8	176

**Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility OR disutility OR eq5d OR sf36 OR qaly	10 972
#2	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	537
#3	pulmonary hypertension	2 367
#4	hiperten* OR Hyperten*	34 533
#5	pulmona*	26 144
#6	#4 AND #5	2 442
#7	<u>#2 OR #3 OR #6</u>	2 448
#8	<b>#1 AND #7</b>	<b>131</b>
#9	#19 in Clinical Trials	8
#10	#19 in Cochrane Reviews	98
#11	#19 in Other Reviews	1
#12	#19 in Technology Assessments	0
#13	#19 in Economic Evaluations	24
#14	#19 in Methods Studies	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#15	#19 in Cochrane Groups	0

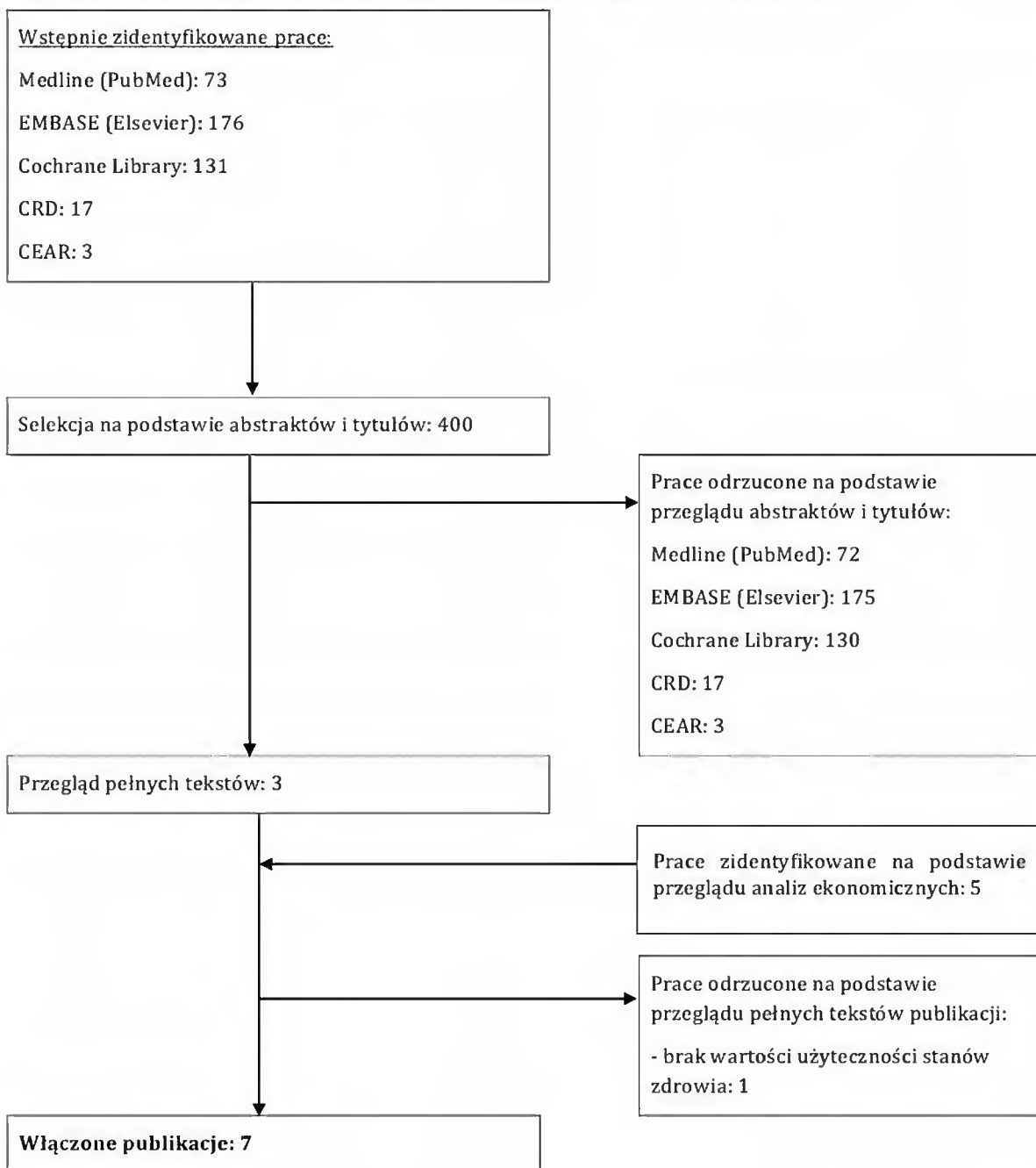
**Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w tętniczym nadciśnieniu płucnym w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility OR disutility OR qaly	5 317
#2	(pulmonary hypertension)	69
#3	#1 AND #2	17

**Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w tętniczym nadciśnieniu płucnym w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry* do dnia 19.02.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	pulmonary arterial hypertension AND weight	3

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (diagram QUOROM/PRISMA).



**Tab. 38. Spis włączonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Meads 2008	Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, Pepke-Zaba J. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. <i>Eur Respir J</i> . 2008 Dec;32(6):1513-9.
2	McKenna 2008	McKenna SP, Ratcliffe J, Meads DM, Brazier JE. Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Aug 21;6:65.
3	Keogh 2007	Keogh AM1, McNeil KD, Włodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2007 Feb;26(2):181-7.
4	Kirsch 2000	Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease. <i>Health Econ</i> . 2000 Mar;9(2):149-58.
5	Olschewski 2002	Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2002 Aug 1;347(5):322-9.
6	Roman 2012	Roman A, Barberà JA, Escribano P, Sala ML, Febrer L, Oyagüez I, Sabater E, Casado MA. Cost effectiveness of prostacyclins in pulmonary arterial hypertension. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2012 May 1;10(3):175-88.
7	Highland 2003	Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. <i>Chest</i> . 2003 Dec;124(6):2087-92.

**Tab. 39. Spis wykluczonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest</i> . 2008 Jan;133(1):183-9.	brak wartości użyteczności stanów zdrowia

### 15.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	12.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	12.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	11.1, 15.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	12.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	12.4	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	12.4	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	-	nie dotyczy

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10.6	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	12.1, 12.2	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	0	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,		
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?		
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	12.4.1	tak



	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	12.4.2	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	12.4.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	9	nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	11.2, 15.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	10.1, 10.2, 10.4	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	10.1, 10.2, 10.4	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	12.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	12	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	12	tak*
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	8	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	15.1, 15.2	tak
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	<b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b>	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

\* perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy jest tożsama z perspektywą podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy według schematu PICO.....	11
Tab. 2. Kalkulacja ceny dla produktu Revatio® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) [redacted] Revatio® (tabletki powlekane) i Tracleer® (bozentan) – stan na marzec-kwiecień 2014 r. (marża hurtowa 5%).....	16
Tab. 7. Udział w rynku poszczególnych opakowań preparatu Revatio® (na podstawie badania opinii w grupie ekspertów).....	24
Tab. 3. Schematy dawkowania sildenafilu i bozentanu zgodnie z ChPL i programem lekowym.....	25
[redacted].....	25
[redacted].....	25
[redacted].....	26
Tab. 8. Oszacowanie kosztów dziennych sildenafilu w poszczególnych scenariuszach. ....	27
Tab. 9. Oszacowanie kosztów dziennych bozentanu w poszczególnych scenariuszach. ....	27
Tab. 10. Zestawienie kosztów dziennych sildenafilu i bozentanu w poszczególnych scenariuszach. ....	28
Tab. 11. Koszty jednostkowe związane z podaniem leku.....	28
Tab. 12. Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem sildenafilu i bozentanu. ....	29
Tab. 13. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	30
Tab. 14. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy.....	31
[redacted].....	33
Tab. 16. Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od [redacted] [redacted] wykorzystane w niniejszej analizie. ....	34
Tab. 17. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji. ....	36
Tab. 18. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych w populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.....	40
Tab. 19. Zidentyfikowane wartości użyteczności dla poszczególnych klas czynnościowych wg WHO. ....	42
Tab. 20. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa.....	43
Tab. 21. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości.....	44
Tab. 22. Oszacowanie ceny progowej preparatu Revatio®.....	45
Tab. 23. Iloraz kosztu stosowania sildenafilu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących sildenafil.....	46
Tab. 24. Iloraz kosztu stosowania bozentanu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bozentan.....	47
Tab. 25. Kalkulacja ceny zbytu netto sildenafilu, przy której współczynnik koszt/efekt dla sildenafilu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla bozentanu.....	48
Tab. 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bozentanu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.02.2014 r. ....	53
Tab. 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bozentanu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com; Elsevier); dane na dzień 19.02.2014 r. ....	54

---

Tab. 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla syldenafile i bozentanu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 19.02.2014 r.....	54
Tab. 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla syldenafile i bozentanu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 19.02.2014 r. ....	55
Tab. 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla syldenafile i bozentanu w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 19.02.2014 r.....	55
Tab. 31. Spis włączonych analiz ekonomicznych.....	57
Tab. 32. Spis wykluczonych analiz ekonomicznych. ....	57
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 19.02.2014 r. ....	58
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 19.02.2014 r. ....	59
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 19.02.2014 r. ....	59
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 19.02.2014 r.....	60
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> do dnia 19.02.2014 r.....	60
Tab. 38. Spis włączonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	62
Tab. 39. Spis wykluczonych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. ....	62

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat modelu ekonomicznego.....	32
Ryc. 2. Roczne koszty terapii 1 chorego. Analiza podstawowa.....	43
Ryc. 3. Różnica rocznych kosztów terapii 1 chorego – sildenafil vs bozentan. ....	45
Ryc. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bozentanu (diagram QUOROM/PRISMA).....	56
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (diagram QUOROM/PRISMA).....	61

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 25.02.2014 r.].

<sup>2</sup> ██████████ Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2014.

<sup>3</sup> ██████████ Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2014.

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

<sup>5</sup> European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Revatio®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000638/WC500055840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf) [dostęp 13.02.2014 r.].

<sup>6</sup> WHO ATC/DDD Index 2013. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 13.02.2014 r.].

<sup>7</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) [dostęp 25.02.2014 r.].

<sup>8</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_2905\\_2009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_2905_2009.pdf) [dostęp 25.02.2014 r.].

<sup>9</sup> Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. Trzecia Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 8-9 listopada 2013 r., Białystok.

<sup>10</sup> European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Tracleer®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf) [dostęp 13.02.2014 r.].

- <sup>11</sup> Krawczyński M. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka. <http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272> [dostęp 13.02.2014 r.].
- <sup>12</sup> Główny Urząd Statystyczny (GUS). Stan i struktura ludności. Ludność wg płci, wieku i województw. Stan w dniu 30 VI 2013 r. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp 13.02.2013 r.].
- <sup>13</sup> Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galie N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Dec;68(6):948-55.
- <sup>14</sup> Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bingaman D, Nguyen N, Gaitonde M, van Giersbergen PL. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Apr;73(4):372-82.
- <sup>15</sup> Angus DC, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Clark RH, Roberts MS. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1351-60.
- <sup>16</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 19.02.2014 r.].
- <sup>17</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- <sup>18</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000097.
- <sup>19</sup> Hermanowski T, Niewada M, Kowalik E, Jakubczyk M, Becla L, Kurzyna M, Malotki K, Osińska B. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce – istniejąca praktyka. Wyniki badania ankietowego. Akademia Medyczna w Warszawie, grudzień 2007. [http://aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06\\_Badanie\\_Ankietowe\\_PL.pdf](http://aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf) [dostęp 28.02.2014 r.].
- <sup>20</sup> Chcę zapewnić decyzyjny spokój - rozmowa z dr Wojciechem Matuszewiczem, dyrektorem Agencji Oceny Technologii Medycznych - Rynek Zdrowia. <http://aotm.gov.pl/assets/files/media/Wywiad1.pdf> [dostęp 28.02.2014 r.].