



IGNORANTIA NOCET

VELETRI[®] (EPOPROSTENOL) W LECZENIU DOROSŁYCH CHORYCH Z TĘTNICZNYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W KLASIE CZYNNOŚCIOWEJ WHO III LUB IV

ANALIZA EKONOMICZNA
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Actelion Pharma Polska Sp. z o.o..

Warszawa, 17 kwietnia 2014

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa	17
5.3. Jakość życia.....	18
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	18
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	18
5.3.3. Jakość życia w analizie	18
6. Technika analityczna.....	20
7. Analiza kosztów.....	21
7.1. Koszt leków.....	23
7.1.1. Dawkowanie leków.....	23
7.1.2. Ceny leków	34
7.2. Koszt pomp infuzyjnych.....	40

7.3. Koszt zestawów do infuzji	41
7.4. Koszt hospitalizacji.....	42
7.5. Koszt diagnostyki i monitorowania	45
7.6. Koszt kolejnych linii leczenia	46
7.7. Całkowity koszt	48
8. Modelowanie.....	49
8.1. Struktura modelu.....	49
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	51
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	54
8.4. Dyskontowanie.....	56
8.5. Walidacja modelu.....	56
9. Wyniki analizy	57
9.1. Analiza minimalizacji kosztów	57
9.2. Analiza CUR	59
9.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji	61
9.3.1. Analiza minimalizacji kosztów	62
9.3.2. Analiza CUR	63
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	65
10.1. Analiza minimalizacji kosztów	71
10.2. Analiza CUR	77
11. Analiza progowa.....	86

12. Ograniczenia i założenia	89
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	90
14. Dyskusja	90
15. Załączniki	93
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	93
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	93
15.1.2. Strategia wyszukiwania	94
15.1.3. Selekcja badań.....	95
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	96
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	97
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	100
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	100
15.2.2. Strategia wyszukiwania	101
15.2.3. Selekcja badań.....	102
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	103
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	104
15.3. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych.....	106
15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	107

15.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	108
15.6. Średnia dawka leku Veletri® w poszczególnych dniach od rozpoczęcia leczenia...	111
15.7. Średnia dawka treprostynilu w poszczególnych dniach od rozpoczęcia leczenia na podstawie badania <i>Hiremath 2010</i>	121
16. Spis tabel	124
17. Spis rysunków	129
18. Bibliografia	130

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>six minute walk test</i> – test sześciominutowego marszu
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BSC	ang. <i>best supportive care</i> - najlepsze leczenie wspomagające, terapia konwencjonalna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zalecana dobową dawkę leku
EPR	epoprostenol
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
IS	istotność statystyczna
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> - tętnicze nadciśnienie płucne
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SF-36	ang. <i>short-form health survey with only 36 questions</i> - krótki kwestionariusz generyczny do oceny jakości życia składający się z 36 pytań i 8 wymiarów
SF-6D	ang. <i>short form – 6 dimension</i> - 6-cio wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia
SG	ang. <i>standard gamble</i> – metoda hazardu służąca oszacowaniu użyteczności chorych
TRE	treprostynil
TTO	ang. <i>time trade off</i> – metoda handlowania czasem

Skrót	Rozwinięcie
VAS	ang. <i>visual analog scale</i> - wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce epoprostenolu (Veletri®) w leczeniu dorosłych chorych z PAH (tętnicze nadciśnienie płucne) w klasie czynnościowej WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) III lub IV, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie porównano epoprostenol z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*), oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. z treprostynilem.

[Redacted text block]

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej

techniką minimalizacji kosztów (CMA), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* (art. 5. ust. 3.). Podejście zastosowane w analizie ekonomicznej (zastosowanie techniki analitycznej minimalizacji kosztów) jest zgodne z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badania kliniczne, umożliwiające pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną, dowodzące ponadto skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tych badań możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ 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 oraz *Wytycznymi AOTM* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Dodatkowo zgodnie z *Rozporządzeniem dotyczącym minimalnych wymagań* oraz z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych i związanych z nimi wyników zdrowotnych (CUR).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia, lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej, przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie

danych pochodzących z: 







Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. Cenę jednostkową epoprostenolu uzyskano od Zamawiającego.






W analizie, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne). W analizie minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszt leków, koszt hospitalizacji.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszt leków, koszt pomp infuzyjnych, koszt zestawów do infuzji, koszt hospitalizacji.

W analizie CUR z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszt leków, koszt hospitalizacji, koszt kolejnych linii leczenia, koszt diagnostyki i monitorowania.

W analizie CUR wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszt leków, koszt pomp infuzyjnych, koszt zestawów do infuzji, koszt hospitalizacji, koszt kolejnych linii leczenia, koszt diagnostyki i monitorowania.

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

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu EPR vs. TRE:

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego EPR przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED].

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla EPR, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi dla opakowania:

- ⊕ Veletri[®], proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg, 1 fiolka, [REDACTED]
- ⊕ Veletri[®], proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg, 1 fiolka, [REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy wspólnej na leczenie jednego chorego EPR przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] (odpowiednio [REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla EPR, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem

stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi dla opakowania:

- ⊕ Veletri[®], proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg, 1 fiolka, [REDACTED]
- ⊕ Veletri[®], proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg, 1 fiolka, [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania EPR z TRE mają: sposób liczenia kosztu leku Remodulin[®] (dawkowanie w oparciu o wyniki *Hiremath 2010*), czas leczenia EPR, TRE (dożywotni), stopa dyskonta kosztów (stopa w wysokości 0%), masa ciała chorych (minimalna w publikacji *Chin 2014*), masa ciała chorych (maksymalna w publikacji *Chin 2014*), dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie *Benza 2013*).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego EPR przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED].

Współczynnik CUR dla EPR w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS przyjmuje wartość [REDACTED].

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy wspólnej na leczenie jednego chorego EPR przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED].

Współczynnik CUR dla EPR w perspektywie wspólnej oraz w wariancie z RSS przyjmuje wartość [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wartość współczynnika CUR EPR mają: czas leczenia TRE, EPR (dożywotni), stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, horyzont czasowy analizy (estymowany czas przed progresją epoprostenolem), masa ciała chorych (minimalna w publikacji *Chin 2014*), masa ciała chorych (maksymalna w publikacji *Chin 2014*), dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie *Benza 2013*), jakość życia chorych (minimalna na podstawie *Keogh 2007*), jakość życia chorych (maksymalna na podstawie *Keogh 2007*). Natomiast na wartość współczynnika CUR TRE największy wpływ mają: sposób liczenia kosztu leku Remodulin® (dawkowanie w oparciu o wyniki *Hiremath 2010*), czas leczenia EPR, TRE (dożywotni), stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, horyzont czasowy analizy (estymowany czas przed progresją epoprostenolem), masa ciała chorych (minimalna w publikacji *Chin 2014*), masa ciała chorych (maksymalna w publikacji *Chin 2014*), dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie *Benza 2013*), jakość życia chorych (minimalna na podstawie *Keogh 2007*), jakość życia chorych (maksymalna na podstawie *Keogh 2007*).

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie epoprostenolu zamiast treprostynilu jest tańsze, co wynika z różnic w kosztach leków.

Finansowanie epoprostenolu w kategorii dostępności lek stosowany w ramach programu lekowego przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce epoprostenolu (Veletri®) w leczeniu dorosłych chorych z PAH (ang. *pulmonary arterial hypertension* - tętnicze nadciśnienie płucne) w klasie czynnościowej WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) III lub IV, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego. Obecnie epoprostenol nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z PAH w klasie czynnościowej WHO III lub IV.

Interwencja:

- ⊕ epoprostenol (EPR).

Komparator:

- ⊕ treprostynil (TRE),

Wyniki: efekty zdrowotne mierzono za pomocą:

- ⊕ czasu przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*);
- ⊕ prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia;
- ⊕ lat życia skorygowanych o jakość (QALY - ang. *quality adjusted life years*);
- ⊕ kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z PAH w klasie czynnościowej WHO III lub IV [15].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [15]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku EPR wskazano TRE.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia, lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [15], badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia oraz badaniach *Benza 2012* [4] i *Barst 2006* [3].

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

Zgodnie z opinią ██████████, w polskiej praktyce klinicznej, infuzja podskórna jest znacznie bardziej rozpowszechnionym sposobem podawania TRE niż infuzja dożylna. W analizie podstawowej przyjęto więc, że chorzy otrzymują TRE w infuzji podskórnej.

3. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [40])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [37].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 37].

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że krzywa przeżycia chorych jest wygasająca dla długości projekcji bliskiej 160 trzy-miesięcznym cyklom (odsetek przeżycia na poziomie ok. 5%). Przyjęto więc czas modelowania równy 160 cyklom, co przekłada się na 40-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu pośrednim EPR z TRE skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony (badanie *Barst 1996* [2], *Hiremath 2010* [20]);
- ⊗ ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne*) (badanie *Barst 1996*, *Hiremath 2010*);
- ⊗ 6MWT² (badanie *Barst 1996*, *Hiremath 2010*).

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

² ang. *Six Minute Walk Test (6MWT)* – test sześciominutowego marszu

5.2. Profil bezpieczeństwa

W *Analizie klinicznej* [15] wykonano dodatkową ocenę bezpieczeństwa ze względu na brak możliwości oceny bezpieczeństwa EPR i TRE w ramach porównania pośredniego.

Na podstawie badań obserwacyjnych udowodniono, że TRE podawany w infuzji dożylniej wiąże się ze statystycznie istotnie większym ryzykiem wystąpienia zakażeń krwi ogółem w porównaniu do EPR. W przypadku zakażeń odcewnikowych nie wykazano różnic pomiędzy badanymi substancjami czynnymi. Wydaje się więc, że profil bezpieczeństwa EPR jest podobny bądź bardziej korzystny niż TRE, podawanego w infuzji dożylniej.

Na podstawie zestawienia wyników można przypuszczać, że TRE podawany w infuzji dożylniej jest mniej bezpieczny, niż TRE podawany w infuzji podskórnej (stosowanie TRE w infuzji dożylniej prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zakażeń systemowych, a w przypadku TRE podawanego w infuzji podskórnej głównym zagrożeniem wydają się być zdarzenia niepożądane występujące w miejscu podania).



Podsumowując, przypuszczać można, że zarówno EPR jak i TRE podawany w infuzji podskórnej są bezpieczniejsze od TRE podawanego w infuzji dożylniej, a więc założono, że leki rozważane w analizie podstawowej mają podobny profil bezpieczeństwa. Ponadto koszt leczenia działań niepożądanych w stosunku do kosztu leków wydaje się być nieistotnym.

5.3. Jakość życia

5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie 3 publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.1.5.

5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

5.3.3. Jakość życia w analizie

Stany uwzględnione w modelu wykorzystanym w analizie wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Ze względu na to, iż w badaniach dotyczących skuteczności leczenia, włączonych w ramach *Analizy klinicznej*, przedstawiono rozkład chorych w poszczególnych klasach WHO, przyjęto, że najlepiej dopasowanym badaniem do oceny jakości życia chorych jest badanie *Keogh 2007*³ [22], gdyż przedstawia ono jakość życia w poszczególnych klasach czynnościowych, a więc daje możliwość wykonania najdokładniejszego szacunku. Wyniki badania uznane zostały za wiarygodne ze względu na dużą próbę chorych w badaniu oraz szczegółowy i obszerny opis metodyki badania. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności dla poszczególnych klas czynnościowych WHO w analizowanym problemie zdrowotnym.

³ Wartości z pozostałych badań (*McKenna 2008* oraz *Shafazand 2004* [26, 38]), w których oceniano jakość życia chorych możliwą do wykorzystania w analizie są zaimplementowane w kalkulatorze i istnieje możliwość przeliczenia analizy również w oparciu o ich wyniki.

Tabela 1.
Użyteczności dla poszczególnych klas czynnościowych WHO

Wartość	I	II	III	IV
Prawdopodobna	0,73	0,67	0,60	0,52
Minimalna	0,64	0,57	0,50	0,43
Maksymalna	0,82	0,77	0,70	0,61

Źródło: opracowanie własne

Jakość życia chorych leczonych EPR lub TRE (stan PRZED PROGRESJĄ) wyznaczono za pomocą sumy iloczynów użyteczności oraz rozkładu chorych w poszczególnych klasach czynnościowych po 12 tygodniach. Rozkład chorych po 12 tygodniach wyznaczono na podstawie publikacji *Hiremath 2010* i *Barst 1996*, w których chorzy leczeni byli TRE lub EPR odpowiednio [2, 20]). W przypadku chorych nieleczonych EPR lub TRE (stan PO PROGRESJI) jakość życia wyznaczono analogicznie, jednak w tym przypadku przyjęto konserwatywnie, że chorzy w związku z progresją choroby znajdują się o 1 klasę czynnościową wyżej. Zatem odsetki chorych w poszczególnych klasach dotyczą klasy o 1 wyższej (tj. w klasie III odsetek chorych wynosi tyle ile wynika z klasy II). Następnie wyznaczono średnią jakość życia ze średnich ważonych, oszacowanych na podstawie rozkładu w obu badaniach. Obliczenia przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2.
Odsetek chorych w poszczególnych klasach WHO oraz średnia ważona jakość życia

Źródło	I	II	III	IV	Średnia ważona jakość życia [^]
Rozkład chorych w stanie PRZED PROGRESJĄ					
<i>Hiremath 2010</i> (12 tyg.)*	0,00	0,58	0,41	0,01	0,64
<i>Barst 1996</i> (12 tyg.)*	0,00	0,30	0,43	0,27	0,57
Rozkład chorych w stanie PO PROGRESJI					
<i>Hiremath 2010</i> (12 tyg.)*, założenie	0,00	0,00	0,58	0,42	0,60
<i>Barst 1996</i> (12 tyg.)*, założenie	0,00	0,00	0,30	0,70	0,54

*wielkości szacunkowe w oparciu o wartości początkowe i opis zmian klasy czynnościowej przedstawiony w badaniach

[^]uwzględniając jakość życia w poszczególnych klasach czynnościowych (Tabela 1.)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 3.
Jakość życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu

Jakość życia	Chorzy w stanie PRZED PROGRESJĄ	Chorzy w stanie PO PROGRESJI	Chorzy w stanie ZGON
Prawdopodobna	0,62	0,56	0,00
Minimalna	0,52	0,46	0,00
Maksymalna	0,72	0,65	0,00

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych
Źródło: opracowanie własne

6. Technika analityczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA).

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badania kliniczne, umożliwiające pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną, dowodzące ponadto skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tych badań możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ 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 oraz *Wytycznymi AOTM* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Dodatkowo zgodnie z *Rozporządzeniem dotyczącym minimalnych wymagań* oraz z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) w analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych i związanych z nimi wyników zdrowotnych (analiza CUR, ang. *cost-utility ratio*).

7. Analiza kosztów

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

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

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów, wynikających z leczenia, które stanowią jednocześnie koszt różniący dla ocenianych technologii medycznych. W przypadku analizy CUR uwzględniono wszystkie koszty (również te nieróżniące oceniane technologie medyczne), odpowiadające zużyciu zasobów.

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt diagnostyki i monitorowania, koszt pomp infuzyjnych, koszt zestawów do infuzji, koszt hospitalizacji, koszt kolejnych linii leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszt leków;
- ⊕ koszt hospitalizacji.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszt leków;
- ⊕ koszt pomp infuzyjnych;
- ⊕ koszt zestawów do infuzji;
- ⊕ koszt hospitalizacji.

W analizie CUR z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszt leków;
- ⊕ koszt hospitalizacji;
- ⊕ koszt kolejnych linii leczenia;
- ⊕ koszt diagnostyki i monitorowania.

W analizie CUR wykonanej z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszt leków;
- ⊕ koszt pomp infuzyjnych;
- ⊕ koszt zestawów do infuzji;
- ⊕ koszt hospitalizacji;
- ⊕ koszt kolejnych linii leczenia;
- ⊕ koszt diagnostyki i monitorowania.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt podania leków oraz koszt leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 4.) wyszczególniono koszty nieuwzględnione w obliczeniach.

Tabela 4.
Koszty nieuwzględnione w niniejszej analizie

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania leków	Leki podawane są przez pompy infuzyjne, które chory uzupełnia lekiem samodzielnie. Przepisanie leków może odbywać się podczas wizyt związanych z monitorowaniem leczenia, finansowanych ryczałtem za diagnostykę.
Koszt leczenia działań niepożądanych	Zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 5.2., założono, że analizowane leki mają porównywalny profil bezpieczeństwa. Ponadto, niepewność obliczeń kosztu leczenia działań niepożądanych jest duża, a ich wpływ na wynik analizy jest niewielki. W związku z powyższym, odstąpiono od szacowania tych kosztów.

Źródło: opracowanie własne

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu⁴ uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Veletri®* [9], badania *Chin 2014* [11], badania *Chakinala 2013* [7], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remodulin®* [8], *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* [33], badania *Hiremath 2010* [20], danych dostarczonych przez Zamawiającego [14], danych dostarczonych przez dystrybutora sprzętu medycznego, dotyczących kosztu pomp oraz zestawów infuzyjnych [13], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Volibris®* [10] oraz opinii [redacted].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31, 43, 44]. Cenę jednostkową EPR uzyskano od Zamawiającego [14].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

EPOPROSTENOL

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Veletri®* określono, że w leczeniu dorosłych chorych z PAH w klasie czynnościowej WHO III lub IV, EPR podawany jest w ciągłej infuzji dożylniej. [9]

W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dojście żyłne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 nanogramów/kg/min i zwiększać o 2 nanogramy/kg/min co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki.

⁴ Na podstawie innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego innych analiz ekonomicznych w Polsce i za granicą (rozdział 15.2.), założono, że długość cyklu wynosi 3 miesiące. Słuszność tego założenia potwierdza fakt, iż w *Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* badania nieinwazyjne wykonuje się co 3-6 miesięcy.

Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg/min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę. [9]

Długotrwała ciągła infuzja produktu leczniczego Veletri® powinna być podawana przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żyłne, przez czas niezbędny do założenia dostępu centralnego. Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg/min od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka jest mniejsza niż 5 nanogramów/kg/min, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od połowy wartości maksymalnej tolerowanej dawki. [9]

Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub w oparciu o wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego Veletri®. Generalnie należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Należy rozważyć zwiększenie dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 nanogramów/kg/min w odstępach czasu wystarczających dla oceny odpowiedzi klinicznej pacjenta; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości infuzji należy obserwować pacjenta i monitorować jego ciśnienie krwi w pozycji stojącej i leżącej oraz częstość akcji serca przez kilka godzin, aby upewnić się, że nowa dawka jest tolerowana. [9]

W trakcie długotrwałej infuzji wystąpienie zależnych od dawki objawów farmakologicznych (podobnych do objawów obserwowanych w czasie krótkotrwałego podawania w celu określenia zakresu dawek) może wymagać zmniejszenia szybkości infuzji. Jednakże objawy niepożądane mogą czasami ustąpić bez zmiany dawkowania. Dawkowanie powinno być zmniejszane stopniowo, o 2 nanogramy/kg/min, w odstępach 15-minutowych lub dłuższych, aż do ustąpienia objawów ograniczających dawkę. Należy unikać nagłego odstawienia produktu Veletri® lub gwałtownego, znacznego zmniejszenia szybkości infuzji z uwagi na ryzyko ostrego nawrotu objawów (efektu odbicia), który może prowadzić do zgonu pacjenta.

Z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta (np. utrata świadomości, zapaść itp.) szybkość infuzji powinna być zmieniana wyłącznie na polecenie lekarza. [9]

Zgodnie z powyższymi informacjami, dawka EPR ustalana jest indywidualnie dla każdego chorego. W celu wyznaczenia średniej dawki posłużono się danymi pochodzącymi z badań:

- ⊕ *Chin 2014* (indywidualne dawkowanie leku Veletri® w okresie 28 dni od rozpoczęcia leczenia) [11];
- ⊕ *Chakinala 2013* (mediana dawki leku Veletri® po 1, 3, 6, 9 oraz 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub zmiany leku) [7].

W badaniu *Chin 2014* przedstawiono indywidualną dawkę 20 chorych otrzymujących lek Veletri®. Ze względu na bardzo nieczytelny wykres przedstawiony w badaniu, określenie indywidualnej dawki każdego chorego okazało się niemożliwe. [REDACTED]

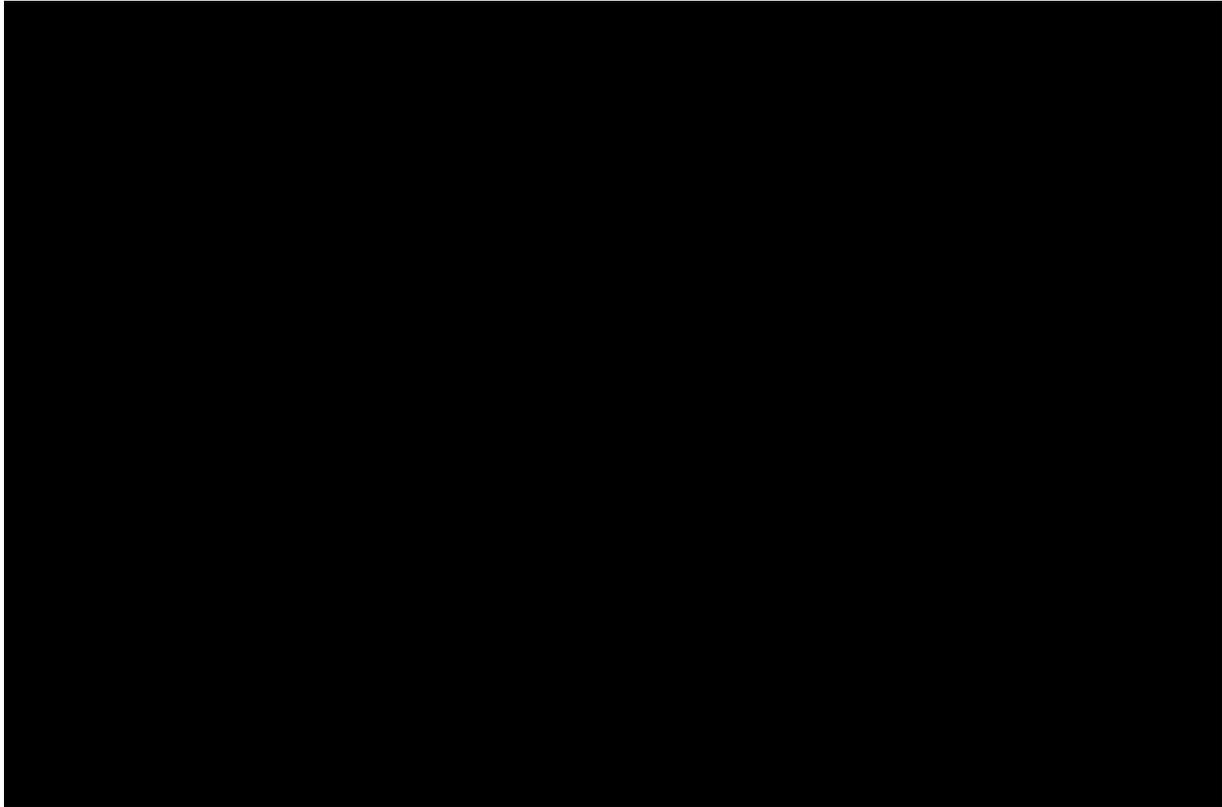
[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 5.
Dawkowanie leku Veletri® na podstawie badania *Chin 2014*

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

Rysunek 1.
Dopasowanie liniowe do median dawek leku Veletri® przedstawionych w badaniu Chakinala 2013



[Redacted text]

Podsumowując, dawkowanie wyznaczono na podstawie badań [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5 [Redacted text]

Tabela 8.
Rzeczywista liczba fiolek leku Veletri® zużywana przez jednego chorego w poszczególnych cyklach

Źródło: opracowanie własne

TREPROSTYNIL

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remodulin®* określono, że zalecana początkowa dawka infuzji TRE wynosi 1,25 ng/kg/min. Dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg/min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia⁷, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg/min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i która jest dobrze tolerowana przez pacjenta. [8] Skuteczność leczenia TRE zależy proporcjonalnie od stosowanej dawki leku. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/min [33]. W próbach klinicznych średnia dawka podawana pacjentom po 12 miesiącach wynosiła 26 ng/kg/min, po 24 miesiącach 36 ng/kg/min, a po 48 miesiącach 42 ng/kg/min [8].

Przy wyznaczaniu dawki TRE przyjęto, iż w pierwszym roku leczenia dawka leku zwiększać się będzie aż do momentu osiągnięcia istotnego efektu klinicznego (20 ng/kg/min) i pozostanie niezmienna przez pozostałą część roku. W kolejnych latach dawka wynosić będzie tyle ile wynika z prób klinicznych po 12, 24 oraz 48 miesiącach leczenia. Schemat dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

⁷ Przyjęto, że dawka zwiększać się będzie o 1,25 ng/kg/min od 1 do 4 tygodnia leczenia

Tabela 9.
Dawkowanie TRE wyznaczone na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Remodulin®

Tydzień	Dawka (ng/kg/min)	Dawka dzienna (mg)*
1,00	1,25	0,13
2,00	2,50	0,27
3,00	3,75	0,40
4,00	5,00	0,53
5,00	7,50	0,80
6,00	10,00	1,07
7,00	12,50	1,33
8,00	15,00	1,60
9,00	17,50	1,87
≥10,00	20,00	2,14
>52,18	26,00	2,78
>104,36	36,00	3,84
>208,71	42,00	4,48

*uwzględniając średnią wagę chorego na poziomie 74,1 kg

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie powyższego schematu wyznaczono rzeczywistą liczbę miligramów TRE zużywaną przez jednego chorego w poszczególnych cyklach i przedstawiono ją w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Rzeczywista liczba miligramów TRE zużywana przez jednego chorego w poszczególnych cyklach

Cykl	Dawka w cyklu (mg)
1,00	116,49
2,00	194,96
3,00	194,96
4,00	194,96
5,00	253,44
6,00	253,44
7,00	253,44
8,00	253,44
9,00	350,92
10,00	350,92

Cykl	Dawka w cyklu (mg)
11,00	350,92
12,00	350,92
13,00	350,92
14,00	350,92
15,00	350,92
16,00	350,92
≥17,00	409,41

Źródło: opracowanie własne

Wyznaczona dawka TRE różni się od tej stosowanej u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. Średnie dawkowanie wynikające z badania *Hiremath 2010* [20] wyznaczono w poniższej tabeli. Dawkowanie to testowano w analizie wrażliwości.

TRE podawany jest w infuzji dożylniej lub podskórnej. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 11.
Dawkowanie TRE pochodzące z badania *Hiremath 2010*

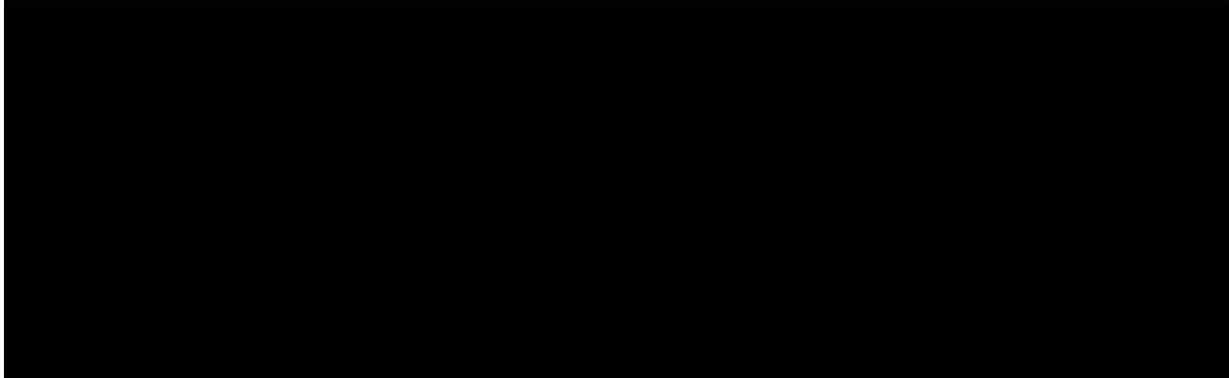
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

*przyjęto, że dawka w okresie powyżej 12 tygodnia wynosi tyle, ile wynika z 12 tygodnia

Źródło: opracowanie własne

W celu obliczenia dawki w sposób bardziej dokładny, tzn. uwzględniając zmianę dawki w jednodniowych odstępach czasu, wyznaczono dopasowanie liniowe. Dopasowanie przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 2.
Dopasowanie liniowe do dawek TRE przedstawionych w badaniu *Hiremath 2010*



Uwzględniając średnią wagę chorego na poziomie 74,1 kg wyznaczono średnią dawkę w każdym dniu od momentu rozpoczęcia leczenia. Wartości przedstawiono w załączniku (rozdział 15.7.). Następnie wyznaczono rzeczywistą liczbę miligramów TRE zużywaną przez jednego chorego w poszczególnych cyklach i przedstawiono ją w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Rzeczywista liczba miligramów TRE zużywana przez jednego chorego w poszczególnych cyklach

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

Źródło: opracowanie własne

Ze względu na to, iż Remodulin® sprzedawany jest jako gotowy roztwór oraz w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Remodulin®* wskazany jest tylko maksymalny czas stosowania strzykawek, a nie fiolek, w niniejszej analizie nie uwzględniono strat związanych z brakiem całkowitego zużycia fiolki.

ROZCIEŃCZALNIK

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Veletri®* w celu przyrządzenia roztworu do infuzji należy dokonać:

- ⊕ rekonstytucji - do jałowej strzykawki pobrać 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, wstrzyknąć zawartość strzykawki do fiolki zawierającej produkt Veletri® i delikatnie wstrząsać aż do całkowitego

Cenę zbytu netto EPR otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED] w przypadku fiołki 0,5 mg oraz [REDACTED] w przypadku fiołki 1,5 mg [14]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [41].

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zawarcia umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której [REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

TREPROSTYNIL

TRE jest obecnie finansowany w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [31].

Wyznaczone na tej podstawie cenę leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

ROZCIEŃCZALNIK

Obecnie w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i finansowane są następujące rozcieńczalniki:

- ⊕ Aqua pro injectione Polpharma, 100 amp. a 5 ml (woda do wstrzykiwań);
- ⊕ Aqua pro injectione Polpharma, 100 amp. a 10 ml (woda do wstrzykiwań);
- ⊕ Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ ml, 100 amp. a 5 ml (fizjologiczny roztwór chlorku sodu);
- ⊕ Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ ml, 100 amp. a 10 ml (fizjologiczny roztwór chlorku sodu).

Powyższe rozcieńczalniki wydawane są świadczeniobiorcy za 50% odpłatnością.

Wyznaczone na tej podstawie ceny, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limity finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14.).

Tabela 14.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
[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]
Treprostynil 1 mg/ml, 20 ml	11 750,00	12 690,00	13 324,50	13 324,50	n/d	0,00
Treprostynil 2,5 mg/ml, 20 ml	29 376,00	31 726,08	33 312,38	33 312,38	n/d	0,00
Treprostynil 5 mg/ml, 20 ml	58 753,00	63 453,24	66 625,90	66 625,90	n/d	0,00
Aqua pro injectione Polpharma, 100 amp. a 5 ml	18,25	19,71	20,70	16,97	24,93	20,70
Aqua pro injectione Polpharma, 100 amp. a 10 ml	24,10	26,03	27,33	33,93	33,93	27,33
Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ml, 100 amp. a 5 ml	23,25	25,11	26,37	19,38	31,02	26,37
Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ml, 100 amp. a 10 ml	27,80	30,02	31,52	38,76	38,76	31,52

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [14]

Uwzględniając dane refundacyjne NFZ z okresu styczeń-listopad 2013 r. wyznaczono średnią ważoną cenę hurtową/miligram TRE oraz średnią cenę detaliczną/mililitr i opłatę NFZ/mililitr rozcieńczalnika, gdzie wagami była liczba zrefundowanych miligramów, bądź mililitrów leku lub rozcieńczalnika [28].

Tabela 15.
Średnia ważona cena hurtowa za miligram TRE (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba zrefundowanych opakowań sty-lis 2013	Liczba zrefundowanych miligramów sty-lis 2013	CH/mg (PLN)	Średnia ważona CH/mg (PLN)
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	50,86	1 017,11	666,23	666,25
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	411,13	20 556,68	666,25	
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	271,00	27 100,00	666,26	

CH – cena hurtowa

Źródło: opracowanie własne

Tabela 16.
Średnia ważona cena detaliczna oraz opłata NFZ za mililitr rozcieńczalnika (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba zrefundowanych opakowań sty-lis 2013	Liczba zrefundowanych mililitrów sty-lis 2013	Cena detaliczna/ml (PLN)	Opłata NFZ/ml (PLN)	Średnia ważona cena detaliczna/ml (PLN)	Średnia ważona opłata NFZ/ml (PLN)
Aqua pro injectione Polpharma, 100 amp. a 5 ml	15 078,06	7 539 030,05	0,05	0,02	0,05	0,02
Aqua pro injectione Polpharma, 100 amp. a 10 ml	2 548,53	2 548 530,09	0,03	0,02		
Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ ml, 100 amp. a 5 ml	24 973,90	12 486 950,02	0,06	0,02		
Injectio Natrii Chlorati Isotonica Polpharma, 9 mg/ ml, 100 amp. a 10 ml	8 984,49	8 984 490,11	0,04	0,02		

Źródło: opracowanie własne

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

Źródło: opracowanie własne

7.2. Koszt pomp infuzyjnych

EPR oraz TRE podawane są w ciągłej infuzji dożylniej. TRE podawany jest również w ciągłej infuzji podskórnej. Podawanie leków odbywa się za pomocą przenośnych pomp infuzyjnych. Dla uniknięcia ewentualnych przerw w podawaniu produktu leczniczego w związku z usterkami sprzętu pacjent musi mieć zapewniony dostęp do rezerwowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji. [8, 9]

W niniejszej analizie przyjęto, że:

- ⊕ Veletri® (EPR) podawany jest za pomocą pompy [REDACTED]
- ⊕ Remodulin® (TRE) w ciągłej infuzji dożylniej podawany jest za pomocą pomp: CADD Legacy 1, Crono Five lub CADD MS-3 [35], bądź za pomocą jakiegokolwiek pompy CADD Legacy [34];
- ⊕ Remodulin® (TRE) w ciągłej infuzji podskórnej podawany jest za pomocą pompy CADD MS-3 [35, 34].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Tabela 18.
Koszt pomp infuzyjnych (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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

7.3. Koszt zestawów do infuzji

[REDACTED]
[REDACTED]

Maksymalny czas stosowania rozcieńzonego produktu Remodulin® (TRE) podawanego dożylnie nie powinien przekraczać 24 godzin, przyjęto więc, że zestaw do infuzji wymieniany jest codziennie. Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną pojedynczego zbiornika (strzykawki) nierozcieńzonego produktu Remodulin® podawanego podskórnie przez okres do 72 godzin w temperaturze 37°C, przyjęto zatem, że zestaw do infuzji wymieniany jest co 3 dni. [8]

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

Należy podkreślić że, w przypadku chorych leczonych [REDACTED]

Tabela 19.
Koszt zestawów do infuzji (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]

Zródło: opracowanie własne

7.4. Koszt hospitalizacji

EPOPROSTENOL

W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dojście żyłne. Procedurę tą należy przeprowadzić w szpitalu wyposażonym we właściwy sprzęt do resuscytacji. [9]

Długotrwałe podawanie produktu Veletri® prowadzone jest drogą dożylną przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej. Chory musi być odpowiednio przeszkolony w zakresie wszystkich aspektów pielęgnacji centralnego cewnika żylnego, aseptycznego przygotowywania roztworu produktu Veletri® (EPR) do infuzji dożylnnej, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji. [9]

W niniejszej analizie uwzględniono więc koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia, dostosowaniem dawki EPR oraz hospitalizacji związanej z założeniem cewnika Hickmana, umożliwiającego stały wlew dożylny leku.

Koszt chirurgicznej implantacji cewnika Hickmana obliczono na podstawie wyceny punktowej świadczenia szpitalnego zgodnie z *Zarządzeniem Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [43]. Na podstawie Zaleceń Komisji Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Infekcjom przy Instytucie Roberta Kocha dotyczących zapobiegania infekcjom związanym z obecnością cewników naczyniowych przyjęto konserwatywnie, że zmiana cewnika następuje dwa razy w ciągu roku [42].

Na podstawie innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 15.2.), przyjęto, że hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki EPR wynosi 5,65 dnia⁸⁹. Słuszność tego założenia potwierdza fakt, iż w badaniu *Chin 2014* chorzy przebywali w szpitalu od 3 do 9 dni.

Wycenę punktową hospitalizacji zaczerpnięto z *Zarządzenia Nr 5/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 lutego 2014r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) zwanego danej Zarządzeniem Nr 5/2014/DGL* [44]. Następnie uwzględniając koszt jednego punktu na poziomie 52,00 PLN wyznaczono koszt jednego dnia hospitalizacji [21]. Koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

⁸ Wartość średnia wyznaczona na podstawie wartości pochodzących z innych analiz ekonomicznych: *Roman 2012* (7 dni), *Narine 2005* (5 dni), *Garin 2009* (3 dni) oraz *Einarson 2005* (5-10 dni)

⁹ Przyjęto, że w ramach 5,65 dnia odbywa się już implantacja cewnika Hickmana, zatem chorzy korzystają ze świadczenia implantacji cewnika Hickmana (1 dzień), a kolejne 4,65 dnia rozliczane jest w ramach hospitalizacji

Tabela 20.
Koszt hospitalizacji chorych leczonych EPR w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Liczba świadczeń w roku	Wycena punktowa świadczenia	Koszt punktu (PLN)	Roczny koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją	2,00	25,00	52,00	2 600,00	1 300,00 [^]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego*	4,63	9,00	52,00	2 164,50*	2 164,50*

*koszt jednorazowy ponoszony na początku leczenia

[^]koszt ponoszony w co 2 cyklu (począwszy od 1)

Źródło: opracowanie własne

TREPROSTYNIL

Chory musi być przeszkolony w zakresie prawidłowej metody aseptycznej podczas przygotowywania zbiornika do infuzji produktu Remodulin® oraz odpowietrzania drenów i podłączeń zestawu do podawania infuzji. Chory musi otrzymać pisemne wskazówki opracowane przez producenta pompy lub specjalnie dostosowane dla pacjenta przez lekarza przepisującego infuzję. Wskazówki obejmują wymagane działania związane z normalnym podawaniem leku, postępowanie w przypadku zatkania lub innych stanów alarmowych oraz informacje kontaktowe w nagłych przypadkach. [8]

W analizie kosztów uwzględniono koszt hospitalizacji chorych leczonych TRE, związanej z rozpoczęciem leczenia. Na podstawie innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 15.2.), przyjęto, że hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia TRE wynosi 1 dzień¹⁰. Wycenę punktową jednego dnia hospitalizacji wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 5/2014/DGL*. Następnie uwzględniając koszt jednego punktu na poziomie 52 PLN, wyznaczono koszt jednego dnia hospitalizacji [21]. Koszt ten przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁰ Wartość maksymalna wyznaczona na podstawie wartości pochodzących z innych analiz ekonomicznych: *Roman 2012* (12h), *Narine 2005* (1 dzień), *Garin 2009* (4h)

W przypadku TRE, podawanego w infuzji dożylniej, konieczna jest implantacja cewnika Hickmana. Koszt wyznaczono w powyższym podrozdziale dotyczącym EPR i uwzględniono w analizie wrażliwości, gdyż w analizie podstawowej uwzględniono jedynie TRE podawany w infuzji podskórnej.

Tabela 21.
Koszt hospitalizacji chorych leczonych TRE w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Świadczenie	Liczba świadczeń w roku	Wycena punktowa świadczenia	Wycena punktu (PLN)	Roczny koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją ^{^^}	2,00	25,00	52,00	2 600,00	1 300,00 [^]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego*	1,00	9,00	52,00	468,00*	468,00*

*koszt jednorazowy ponoszony na początku leczenia (dotyczy jedynie chorych otrzymujących TRE w infuzji podskórnej, gdyż w przypadku infuzji dożylniej chorzy hospitalizowani są już w ramach implantacji cewnika)

^{^^}dotyczy chorych otrzymujących TRE w infuzji dożylniej

^{*}koszt ponoszony w co 2 cyklu (począwszy od 1)

Źródło: opracowanie własne

7.5. Koszt diagnostyki i monitorowania

W związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu odbywa się w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*, koszty diagnostyki i monitorowania zostały zakwalifikowane jako diagnostyka w *Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 5/2014/DGL* [44] ryczałt takiej diagnostyki wynosi 108,00 pkt. Ryczałt za diagnostykę w programach lekowych rozliczany jest jednorazowo raz w roku lub w częściach wykonanych, nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1). Wiedząc, że wartość punktowa świadczeń z zakresu programów lekowych wynosi średnio 52,00 PLN [21] wyznaczono koszty diagnostyki w rocznym horyzoncie czasowym oraz w cyklu. Koszt ten dotyczy każdego chorego zakwalifikowanego

do *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*. Koszt jest finansowany przez płatnika publicznego (jednakowy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej).

Tabela 22.

Koszt diagnostyki i monitorowania w Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Wartość punktowa	Koszt jednego punktu (PLN)	Roczny koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
108,00	52,00	5 616,00	1 404,00

Źródło: opracowanie własne

7.6. Koszt kolejnych linii leczenia

Zgodnie z *Programem lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego*¹¹ kolejną linią leczenia po TRE jest ambrisentan. W niniejszej analizie przyjęto, że po dyskontynuacji leczenia EPR lub TER następuje leczenie przy pomocy ambrisentanu, gdyż jest on lekiem refundowanym od niedawna, a więc należy się spodziewać że w ciągu kilku lat będzie powszechnie stosowaną opcją terapeutyczną. Za rozwiązaniem tym przemawia również fakt, iż koszt kolejnych linii leczenia nie jest kosztem różniącym. Założenie to nie jest dużym ograniczeniem, gdyż nie ma wpływu na wyniki w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Ponadto jest to ostatnia linia leczenia farmakologicznego w analizowanym *Programie lekowym*. W analizie wrażliwości rozważono sytuację w której chorzy leczeni są EPR i TRE aż do śmierci.

Ambrisentan należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Zwiększoną skuteczność leku stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u świadczeniobiorców w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obrzęków obwodowych. U świadczeniobiorców z tętniczym nadciśnieniem płucnym, związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania ambrisentanu w dawce 10 mg. Przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg należy upewnić się, że dawka 5 mg jest u świadczeniobiorcy dobrze tolerowana. [10]

¹¹ Zwanym *Programem lekowym*.

W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy przyjmować będą ambrisentan w dawce 10 mg dziennie. W analizie wrażliwości testowano przypadek, w którym chorzy przyjmują dawkę 5 mg dziennie.

Ambrisentan jest obecnie finansowany w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [31].

Tabela 23.
Ceny ambrisentanu (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Volibris, tabl. powl., 5 mg, 30 tabl.	8 301,00	8 965,08	9 413,33	9 413,33	0,00
Volibris, tabl. powl., 10 mg, 30 tabl.	8 301,00	8 965,08	9 413,33	9 413,33	0,00

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniając dane refundacyjne NFZ z okresu styczeń-listopad 2013 r. wyznaczono średnią ważoną cenę hurtową/miligram, gdzie wagami była liczba zrefundowanych miligramów leku. [28]

Tabela 24.
Średnia ważona cena hurtowa za miligram ambrisentanu (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba zrefundowanych opakowań sty-lis 2013	Liczba zrefundowanych miligramów sty-lis 2013	CH/mg (PLN)	Średnia ważona CH/mg (PLN)
Volibris, tabl. powl., 5 mg	23,03	3 455,00	62,76	49,45
Volibris, tabl. powl., 10 mg	8,48	2 545,00	31,38	

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leku wyznaczono koszt jednorazowy oraz koszt ambrisentanu w cyklu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

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

Źródło: opracowanie własne

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania EPR vs. TRE w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych pochodzących z rejestru *REVEAL* (badanie *Benza 2012* [4]) stwierdzono, że prawdopodobieństwo śmierci chorego nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne *AOTM* wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że krzywa przeżycia chorych jest wygasająca dla długości projekcji bliskiej 160 cyklom (odsetek przeżycia na poziomie ok. 5%). Przyjęto więc czas modelowania równy 160 cyklom, co przekłada się na 40-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

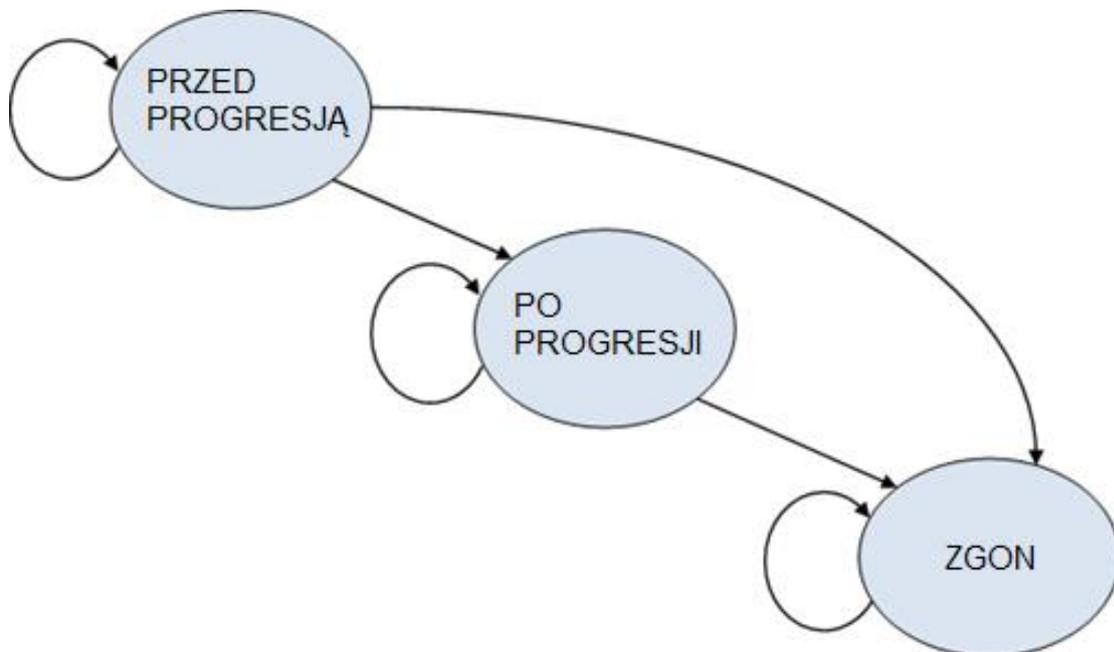
W modelu uwzględniono trzy stany:

1. leczeni EPR lub TRE (PRZED PROGRESJĄ),
2. nieleczeni EPR lub TRE (PO PROGRESJI),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach trzymiesięcznych. Zdarzenia, takie jak dyskontynuacja leczenia albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem miesiąca. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 3.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan PRZED PROGRESJĄ. Stan ten nie jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, nie może do niego powrócić. W stanie PRZED PROGRESJĄ chory może pozostać do momentu dyskontynuacji leczenia (wówczas przechodzi do stanu PO PROGRESJI) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PO PROGRESJI jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory otrzymuje leczenie w postaci kolejnych linii leczenia (czyli pozostaje w tym stanie) lub do śmierci (stan ZGON). Koszt kolejnych linii leczenia nie jest kosztem różniącym, przyjęto więc, że chorzy będą otrzymywali ambrisentan. Założenie to nie jest dużym ograniczeniem, gdyż nie ma wpływu na wyniki w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Ponadto jest to ostatnia linia leczenia farmakologicznego w analizowanym *Programie lekowym*.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PRZED PROGRESJĄ oraz PO PROGRESJI.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

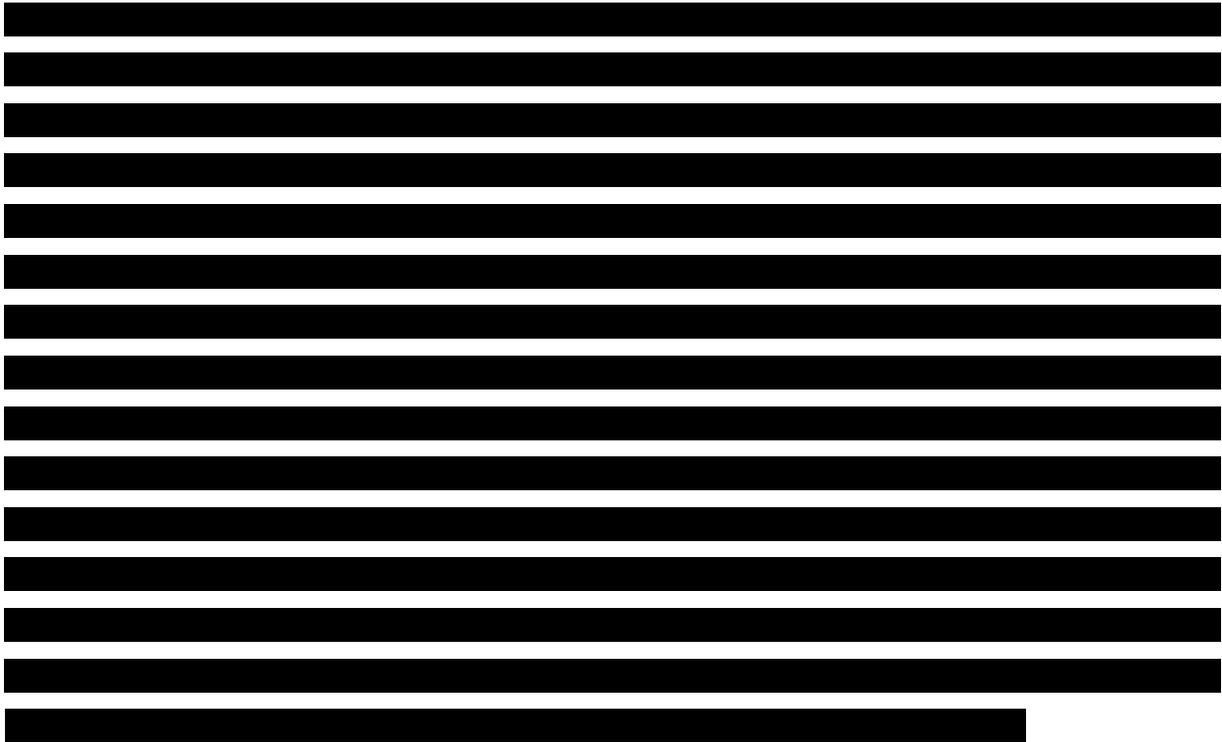
Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

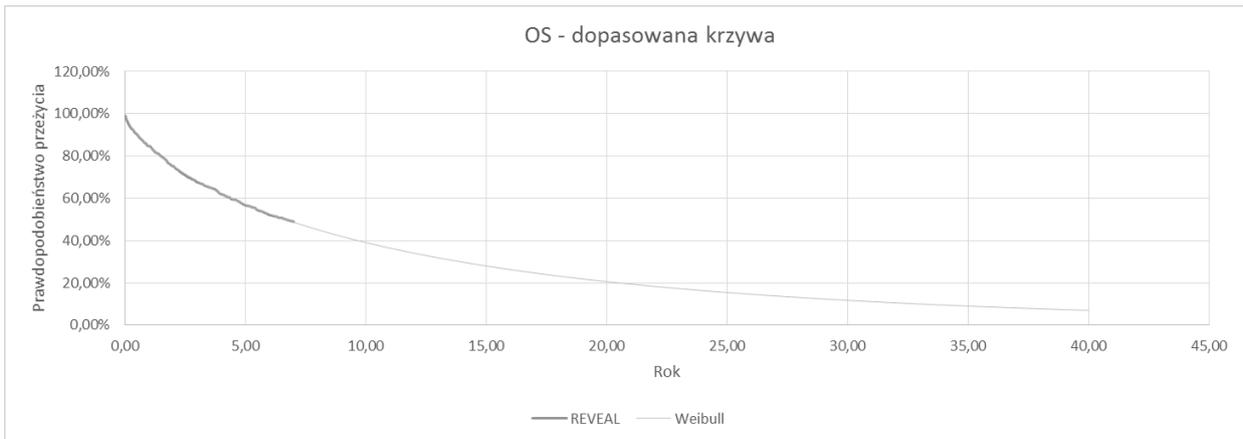
PRZED PROGRESJĄ

Prawdopodobieństwo pozostania chorego (otrzymującego leczenie przy pomocy EPR albo TRE) w stanie PRZED PROGRESJĄ zostało określone za pomocą:

- ⊕ dopasowania do rozkładu parametrycznego czasu przeżycia całkowitego (OS) określonego w badaniu *Benza 2012* [4];
- ⊕ prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia określonego w badaniu *Barst 2006* [3].



Rysunek 4.



[REDACTED]

[REDACTED]. Oszacowania parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Wartości parametrów funkcji Weibulla, modelującej OS

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

Źródło: opracowanie własne

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia określono na podstawie danych pochodzących z badania *Barst 2006*, wskazujących odsetek chorych dyskontynuujących leczenie w okresie 4 lat¹². Na podstawie tego odsetka wyznaczono prawdopodobieństwo dyskontynuacji w cyklu.

Tabela 28.
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹² [REDACTED]

[REDACTED]

PO PROGRESJI

[Redacted text]

ZGON

[Redacted text]

8.3. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 29.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	40 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	3 miesiące	W Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego badania nieinwazyjne wykonuje się co 3-6 miesięcy.
Dawka EPR	Tabela 58.	[Redacted]
Dawka TRE	Tabela 11.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® [8]
Dawka dobową rozcieńczalnika (infuzja dożylna)	100,00 ml	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri® [9]; Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® [8]
Dawka dobową rozcieńczalnika (infuzja podskórna)	0,00 ml	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® [8]
Dawka dobową ambrisentatnu	10,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris® [10]
CZN leku Veletri® 0,5 mg (wersja z RSS)	[Redacted]	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]

Parametr	Wartość	Źródło
CZN leku Veletri® 0,5 mg (wersja bez RSS)	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
CZN leku Veletri® 1,5 mg (wersja z RSS)	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
CZN leku Veletri® 1,5 mg (wersja bez RSS)	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
CH/mg TRE	666,25 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [31]; dane refundacyjne NFZ [28]
CH/ml rozcieńczalnika (wariant z RSS)	0,00 PLN	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
CH/ml rozcieńczalnika (wariant bez RSS, perspektywa płatnika publicznego)	0,02 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [31]; dane refundacyjne NFZ [28]
Cena detaliczna/ml rozcieńczalnika (wariant bez RSS, perspektywa wspólna)	0,05 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [31]; dane refundacyjne NFZ [28]
CH/mg ambrisentanu	49,45 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [31]; dane refundacyjne NFZ [28]
Koszt pompy infuzyjnej CADD Legacy PCA model 6300	Tabela 18.	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
Koszt pompy infuzyjnej CADD MS-3	Tabela 18.	Dane dostarczone przez dystrybutora [13]
Koszt zestawu do infuzji do pompy infuzyjnej CADD Legacy PCA model 6300	Tabela 19.	Dane dostarczone przez Zamawiającego [14]
Koszt zestawu do infuzji do pompy infuzyjnej CADD MS-3	Tabela 19.	Dane dostarczone przez dystrybutora [13]
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją	1 300,00	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [43]; Informator o umowach NFZ [21]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego	468,00 PLN	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 5/2014/DGL [44]; Informator o umowach NFZ [21]
Roczny koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego	5 616,00 PLN	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 5/2014/DGL [44]; Informator o umowach NFZ [21]
Koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, przeliczony na cykl	1 404,00 PLN	Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 5/2014/DGL [44]; Informator o umowach NFZ [21]
Jakość życia w stanie PORZED PROGRESJĄ	0,62	Hiremath 2010 [20]; Barst 1996 [2]; Keogh 2007 [22]

Parametr	Wartość	Źródło
Jakość życia w stanie PO PROGRESJI	0,56	<i>Hiremath 2010 [20]; Barst 1996 [2]; Keogh 2007 [22]</i>
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTM [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTM [1]

Źródło: opracowanie własne

8.4. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.3.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę jedynie koszty różniące oceniane technologie medyczne. W poniższej tabeli przedstawiono koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 30.
Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (PLN)

I			
[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]

9.3.1. Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 34.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania EPR z TRE

[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]

Źródło: opracowanie własne

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Parametry przyjęte w analizie wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

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

*nie ma pojedynczej wartości parametru, którą można byłoby wskazać, zmienia się cała metoda szacowania parametru
Źródło: opracowanie własne

*nie ma pojedynczej wartości parametru, którą można byłoby wskazać, zmienia się cała metoda szacowania pewnej wielkości
Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów, analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry¹³:

- ⊕ **sposób liczenia kosztu leku Remodulin® (dawkowanie w oparciu o wyniki Hiremath 2010);**
- ⊕ **czas leczenia EPR, TRE (dożywotni);**
- ⊕ **stopa dyskonta kosztów (stopa w wysokości 0%);**
- ⊕ **masa ciała chorych (minimalna w publikacji Chin 2014);**
- ⊕ **masa ciała chorych (maksymalna w publikacji Chin 2014);**
- ⊕ **dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie Benza 2013).**

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości o mniej niż 5%.

¹³Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy w przypadku EPR mają następujące parametry¹⁴:

- ⊕ **czas leczenia TRE, EPR (dożywotni);**
- ⊕ **stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych;**
- ⊕ **horyzont czasowy analizy (estymowany czas przed progresją epoprostenolem);**
- ⊕ **masa ciała chorych (minimalna w publikacji *Chin 2014*);**
- ⊕ **masa ciała chorych (maksymalna w publikacji *Chin 2014*);**
- ⊕ **dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie *Benza 2013*);**
- ⊕ **jakość życia chorych (minimalna na podstawie *Keogh 2007*);**
- ⊕ **jakość życia chorych (maksymalna na podstawie *Keogh 2007*).**

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy w przypadku TRE mają następujące parametry:

- ⊕ **sposób liczenia kosztu leku Remodulin® (dawkowanie w oparciu o wyniki *Hiremath 2010*);**
- ⊕ **czas leczenia EPR, TRE (dożywotni);**
- ⊕ **stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych;**
- ⊕ **horyzont czasowy analizy (estymowany czas przed progresją epoprostenolem);**
- ⊕ **masa ciała chorych (minimalna w publikacji *Chin 2014*);**
- ⊕ **masa ciała chorych (maksymalna w publikacji *Chin 2014*);**
- ⊕ **dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie *Benza 2013*);**
- ⊕ **jakość życia chorych (minimalna na podstawie *Keogh 2007*);**
- ⊕ **jakość życia chorych (maksymalna na podstawie *Keogh 2007*).**

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości o mniej niż 5%.

¹⁴Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [37] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (okoliczności te zachodzą w niniejszej analizie minimalizacji kosztów) dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-żyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 9.3.

		[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]

Źródło: opracowanie własne

12. Ograniczenia i założenia

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

Przyjęcie parametrów klinicznych (masa ciała) dla chorych na podstawie badania *Chin 2014* [11] związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Kolejne ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe [15].

Zgodnie z opinią 









Przypuszczać można, że zarówno EPR, jak i TRE podawany w infuzji podskórnej są bezpieczniejsze od TRE podawanego w infuzji dożylniej, a więc założono, że leki rozważane w analizie podstawowej mają podobny profil bezpieczeństwa.

Przyjęto, że w przypadku leków stosowanych w infuzji dożylniej chory zużywa 100 ml rozcieńczalnika dziennie (wynika to ze sposobu przyrządzania stężenia ostatecznego (ng/ml)), a więc używa pojemnika o objętości 100 ml.

Przyjęto, że w analizie podstawowej leki podawane w ciągłej infuzji dożylniej podawane są za pomocą pompy CADD Legacy PCA 6300, natomiast leki podawane w ciągłej infuzji podskórnej podawane są za pomocą pompy CADD MS-3.

W przypadku stosowania produktu Veletri® (EPR) oraz produktu Remodulin® (TRE) podawanego w infuzji dożylniej, przyjęto, że zestaw do infuzji wymieniany jest codziennie, natomiast w przypadku TRE podawanego w infuzji podskórnej co 3 dni.

Na podstawie Zaleceń Komisji Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Infekcjom przy Instytucie Roberta Kocha dotyczących zapobiegania infekcjom związanym z obecnością cewników naczyniowych przyjęto konserwatywnie, że zmiana cewnika następuje dwa razy w ciągu roku.

Przyjęto, że hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki EPR wynosi 5,65 dnia, natomiast hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia TRE wynosi 1 dzień.

Przyjęto konserwatywnie, że po dyskontynuacji leczenia EPR lub TRE, następuje leczenie ambrisentanem aż do śmierci. W analizie wrażliwości rozważono sytuację w której chorzy leczeni są EPR i TRE dożywotnio (wariant ten jest korzystniejszy z uwagi na fakt, iż EPR jest opcją tańszą od TRE. Oba warianty prowadzi do tego samego wniosku odnośnie opłacalności). W niniejszej analizie założono ponadto, że chorzy przyjmować będą ambrisentan w dawce 10 mg dziennie.

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

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu EPR zamiast TRE jest tańsze, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania terapeutycznego.

Finansowanie EPR w ramach kategorii dostępności lek stosowany w ramach programu lekowego przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszego dla określonego chorego.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono pięć publikacji:

⊕ Einarson 2005 [16];

- ⊕ *Garin 2009* [18];
- ⊕ *Highland 2003* [19];
- ⊕ *Narine 2005* [27];
- ⊕ *Roman 2012* [36].

Celem analizy *Einarson 2005* było określenie efektywności kosztowej TRE w porównaniu z EPR w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w klasie czynnościowej WHO III lub IV. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki zaprezentowano z perspektywy wspólnej i płatnika publicznego.

Celem analizy *Highland 2003* było zbadanie efektywności terapii stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego mających na celu poprawę jakości życia, codziennego funkcjonowania i przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne. Autorzy w analizie posługują się modelem Markowa. Model wykonano w rocznym horyzoncie czasowym. Autorzy porównują różne substancje, jednak na potrzeby niniejszej analizy omówiono wyłącznie porównanie TRE względem EPR. Wykazano, iż w stosowanie TRE zamiast EPR generuje wysokie koszty bez znacznego wzrostu QALY.

Celem analizy *Garin 2009* było określenie kosztów-użyteczności dostępnych terapii leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Stanach Zjednoczonych. Autorzy posługują się modelem Markowa, za pomocą którego określają efektywność rocznej terapii dostępnymi lekami. Na potrzeby tej analizy zostaną przedstawione wyłącznie wyniki dla terapii TRE i EPR. Model Markowa zakłada 5 stanów, 4 określające zaawansowanie tętnicze nadciśnienie płucne i zgon. Cykl w modelu został przyjęty jako okres trzymiesięczny, co zgodne jest z długością trwania większości testów klinicznych. Wyniki analizy wskazują na wyższą efektywność kosztową TRE względem EPR. Autorzy zaznaczają jednak, że zmiana dawki leków może zmienić wyniki analizy.

Celem analizy *Narine 2005* było określenie efektywności kosztowej TRE podawanego w infuzji podskórnej w porównaniu z EPR w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. W analizie podstawowej, wykazano, iż zastosowanie TRE w porównaniu z EPR generuje oszczędności w wysokości 22,701\$ oraz 37,433\$ na jednego chorego w rocznym oraz 3-letnim horyzoncie czasowym odpowiednio.

Celem analizy *Roman 2012* było określenie efektywności kosztowej prostacyklin w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W analizie porównano trzy dostępne terapie. Na potrzeby niniejszej analizy pokazano wyłącznie porównanie TRE podawanego w infuzji podskórnej i EPR. Autorzy posługują się modelem Markowa dla chorych zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej WHO. Model zakłada 5 stanów, w tym 4 zgodne z klasyfikacją WHO i zgon. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. Cykl w modelu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, co jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Koszty i efekty zostały zdyskontowane na poziomie 3% w skali roku. Wyniki analizy wskazują na najlepszą efektywność EPR w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Wyniki analiz przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono wyłącznie wyniki dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, uwzględnianej w niniejszej analizie, tj. EPR vs. TRE).

Tabel 50.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza ekonomiczna	Technologia medyczna	Koszt inkrementalny (PLN)	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności (PLN/QALY)
<i>Einarson 2005</i>	EPR vs. TRE	7 959 586	n/d	n/d
<i>Garin 2009</i>	EPR vs. TRE	2 569 909 [^]	0,15 [^]	17 132 724 [^]
<i>Highland 2003</i>	EPR vs. TRE	3 786 429	0,01	378 642 891
<i>Narine 2005</i>	EPR vs. TRE	114 129	n/d	n/d
<i>Roman 2012</i>	EPR vs. TRE	213 136	0,05	4 262 728

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 04.03.2014 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,0489 PLN

[^]na 100 pacjentów

Źródło: opracowanie własne na podstawie analiz *Einarson 2005* [16], *Garin 2009* [18], *Highland 2003* [19], *Narine 2005* [27] i *Roman 2012* [36]

Wyniki powyższych analiz trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce dotyczącej horyzontu czasowego. Ponadto, w analizach *Garin 2009*, *Highland 2003* oraz *Roman 2012* wystąpiły również rozbieżności związane z podejściem do modelowania. Dodatkowo, wyniki analiz zdeterminowane są wyższymi kosztami wynikającymi ze stosowania EPR względem TRE (wyższy koszt leku, bądź hospitalizacji).

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

W analizie minimalizacji kosztów w wariancie z uwzględnieniem RSS na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wynik mają czas leczenia EPR, TRE (zmiana względem analizy podstawowej o ok. 235%) oraz sposób liczenia kosztu leku Remodulin® (zmiana względem analizy podstawowej o ok. 265%).

W analizie CUR w wariancie z uwzględnieniem RSS na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika CUR w przypadku EPR ma czas leczenia EPR, TRE (zmiana względem analizy podstawowej o ok. 54%), natomiast w przypadku TRE największy wpływ mają czas leczenia EPR, TRE (zmiana względem analizy podstawowej o ok. 122%) oraz sposób liczenia kosztu leku Remodulin® (zmiana względem analizy podstawowej o ok. 100%)

Dla perspektywy wspólnej oraz wariantu bez RSS wnioskowanie jest analogiczne.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (samoistne lub wrodzone, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO;

- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania¹⁵, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 51.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	44 018
2	"pulmonary arterial hypertension" OR "pulmonary artery hypertension" OR "pulmonary hypertension" OR "lung hypertension"	35 060
3	PAH OR PHT OR PHTN OR IPAH OR FPAH	16 033
	2 OR 3	47 613
5	1 AND 4	72

Data ostatniego wyszukiwania: 13.02 2014

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania bazy zaprezentowano w poniższej tabeli.

¹⁵ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

Tabela 52.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Pulmonary arterial hypertension	0
2	Pulmonary hypertension	2

Data ostatniego wyszukiwania: 13.02 2014

Źródło: opracowanie własne

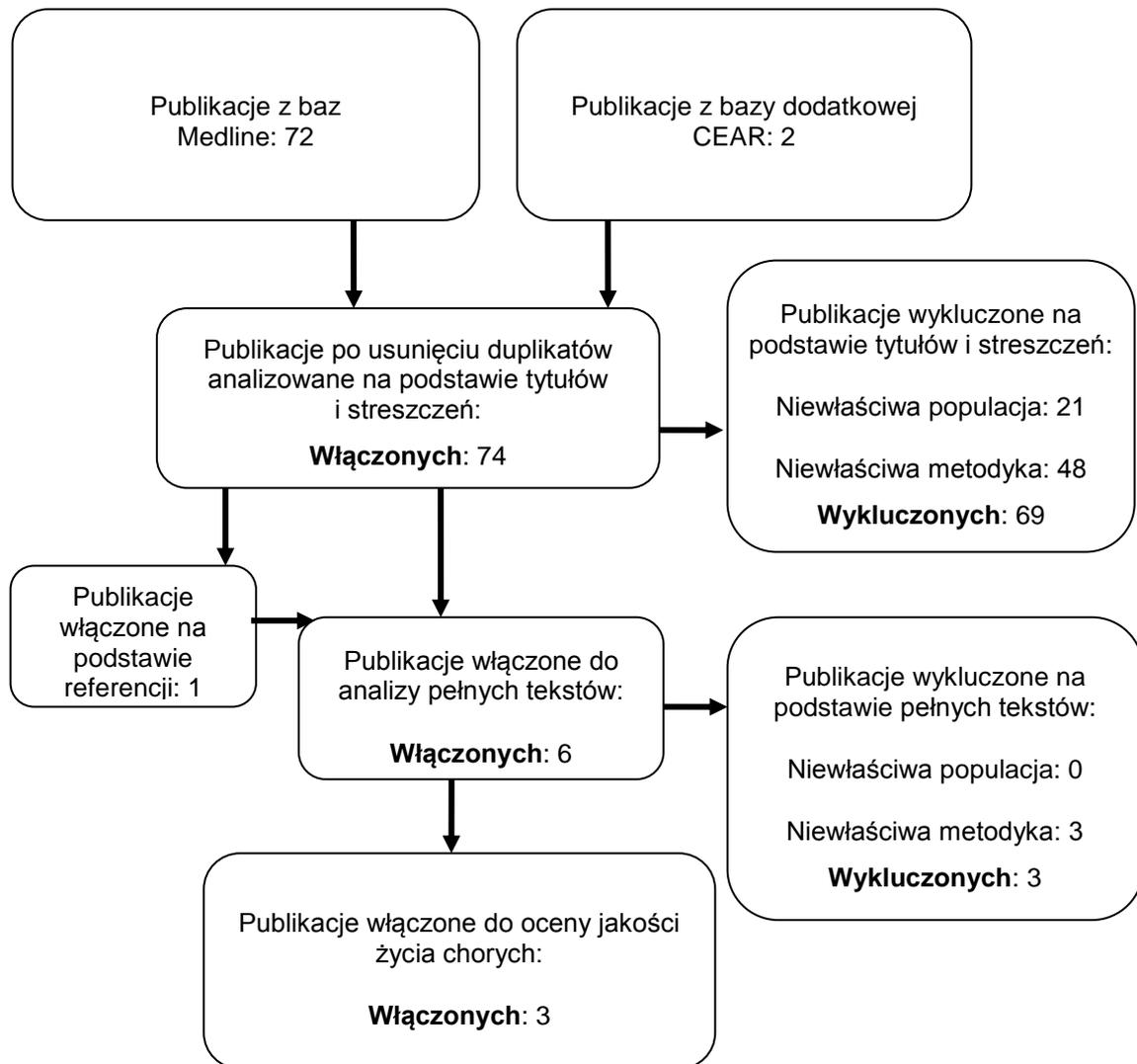
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

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

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

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [32]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 74 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 72 publikacje;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 2 publikacje.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 6 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Keogh 2007*, *McKenna 2008* oraz *Shafazand 2004* [22, 26, 38].

Badanie *Keogh 2007* odnaleziono jako referencję do publikacji *McKenna 2008*. Celem badania był pomiar jakości życia chorych z PAH (III i IV klasa WHO w momencie rozpoczęcia badania odpowiednio 84,2% i 15,8 %) leczonych bosentanem. W badaniu wzięło udział łącznie 177, a ukończyło 117 chorych. Populacje stanowiło 104 chorych z idiopatycznym lub rodzinnym PAH, 62 chorych z PAH w przebiegu choroby tkanki łącznej oraz 11 chorych z PAH w przebiegu choroby autoimmunologicznej (toczeń rumieniowaty układowy). Jakość życia mierzona była przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. *short-form health survey with only 36 questions* - krótki kwestionariusz generyczny do oceny jakości życia składający się z 36 pytań i 8 wymiarów) [24] w momencie rozpoczęcia badania i po upływie 3 miesięcy, a następnie zmapowana na użyteczności przy pomocy algorytmu opisanego w publikacji *Brazier 2002*¹⁶ [6]. W badaniu wskazano jakość życia w zależności od klasy WHO, w której znajduje się chory.

Celem badania *McKenna 2008* było zbudowanie i walidacja narzędzia do oceny jakości życia w analizach ekonomicznych na podstawie skali do jakości życia CAMPHOR (ang. *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*, narzędzie do oceny jakości życia

¹⁶ W publikacji przedstawiono algorytm mapowania kwestionariusza SF-36 na kwestionariusz SF-6D (ang. *short form – 6 dimension*, 6-cio wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia) [25], który pozwala na uzyskanie wartości użyteczności możliwych do zastosowania w analizach kosztów użyteczności. Stany w jakich może znajdować się chorych (łącznie 249) zostały ocenione przez 611 obywateli z populacji generalnej Wielkiej Brytanii przy pomocy metody SG (ang. *standard gamble* – metoda hazardu służąca oszacowaniu użyteczności chorych) [17].

związane z danym stanem chorobowym¹⁷). Skala CAMPHOR obejmuje w swoim zakresie domeny takie jak aktywność, możliwości przemieszczania się, zależność od osób trzecich oraz zdolność komunikacji (ang. *activities, travelling, dependence and communication*). Ze skali tej wydzielono 36 stanów, dla których następnie 249 osoby z populacji generalnej Wielkiej Brytanii wyznaczyło użyteczności przy wykorzystaniu techniki TTO (ang. *time trade off* – metoda handlowania czasem). Wyniki jakości życia zaprezentowano w zależności od postrzeganego stanu zdrowia (stan dobry i bardzo dobry, umiarkowany, zły), od natężenia objawów (łagodne, umiarkowane, dość silne i silne) oraz od klasy WHO (klasa II i III). Dodatkowo w badaniu zestawiono uzyskane oszacowania QoL (ang. *quality of life* – jakość życia) z oszacowaniem EQ-5D¹⁸ (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach; pomiar w badaniu) oraz wynikami SF-36 (wyniki z badania *Koegh 2007*).

W publikacji *Shafazand 2004* badano jakość życia chorych z PAH (pierwotne, wywołane lekami lub w przebiegu choroby tkanki łącznej). W badaniu wzięło udział 53 chorych (*Standford University Medical Center PH Clinic*), którzy mogli znajdować się w dowolnej klasie WHO (15 w klasie I lub II, 26 w klasie III, 12 w klasie IV). Dwudziestu ośmiu chorych przyjmowało epoprostenol (mediana czasu trwania leczenia - 397 dni, średnia dawka epoprostenolu 32 ng/kg/min). Jakość życia mierzono przy pomocy metod SG oraz VAS (ang. *visual analog scale*, wizualna skala analogowa). Wyniki przedstawiono osobno dla chorych leczonych i nieleczonych oraz łącznie.

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

Tabela 53.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Koegh 2007</i>	SF-36	I klasa WHO	0,73	0,64-0,82	177

¹⁷ Skala nie jest wykorzystywana bezpośrednio w analizach kosztów użyteczności

¹⁸ EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja [29].

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
	mapowane na SF-6D	II klasa WHO	0,67	0,57-0,77	
		III klasa WHO	0,60	0,50-0,70	
		IV klasa WHO	0,52	0,43-0,61	
<i>McKenna 2008</i>	CAMPHOR QoL scale przy zastosowaniu techniki TTO	Stan zdrowia doby i bardzo dobry	0,69	n/d	87
		Stan umiarkowany	0,49	n/d	
		Stan zły	0,37	n/d	
		Natężenie objawów łagodne	0,9	n/d	
		Umiarkowane	0,56	n/d	
		Dość silne	0,49	n/d	
		Silne	0,31	n/d	
		II klasa WHO	0,66 (model z efektem zmiennym)	sd=0,24	
		II klasa WHO	0,70 (model z efektem stałym)	sd=0,24	
		II klasa WHO	0,69 (wynik EQ-5D)	sd=0,24	
		III klasa WHO	0,45 (model z efektem zmiennym)	sd=0,29	
		III klasa WHO	0,48 (model z efektem stałym)	sd=0,24	
III klasa WHO	0,59 (wynik EQ-5D)	sd=0,24			
<i>Shafazand 2004</i>	SG, VAS*	Chorzy leczeni epoprostenolem	0,72	0,61-0,82	50
		Chorzy nieleczeni	0,71	0,61-0,81	
		Chorzy łącznie	0,71	0,64-0,78	

sd – odchylenie standardowe, n/d – nie dotyczy

*przedstawiono jedynie wyniki SG, wyników VAS jako mniej wiarygodnych i nie stosowanych w analizach ekonomicznych nie przedstawiono

Źródło: opracowanie własne

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (samoistne lub wrodzone, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO;
- ⊕ **interwencja:** epoprostenol;
- ⊕ **komparatory:** treprostynil;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 54.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	774 386
2	Epoprostenol OR Veletri OR Flolan	12 492
3	1 AND 2	100

Data ostatniego wyszukiwania: 11.02 2014

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Epoprostenol	3
2	Veletri	0
3	Flolan	0

Data ostatniego wyszukiwania: 11.02 2014

Źródło: opracowanie własne

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

15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (JP, MR). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 6.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [32]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 103 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 100 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 3 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Einarson 2005* [16], *Garin 2009* [18], *Highland 2003* [19], *Narine 2005* [27] i *Roman 2012* [36].

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 5 innych analiz ekonomicznych, w których pokazane zostały wyniki opłacalności stosowania EPR w porównaniu z TRE w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO.

Celem analizy *Einarson 2005* było określenie efektywności kosztowej TRE w porównaniu z EPR w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w klasie czynnościowej WHO III lub IV. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono następujące koszty: koszt leku, koszt zapasów medycznych, koszt konsultacji medycznych, koszt procedur diagnostycznych i chirurgicznych, koszt hospitalizacji oraz koszt leczenia skutków ubocznych. Koszt leczenia ambulatoryjnego został uznany za koszt nieróżniący. Wszystkie koszty zostały podane na rok 2003 w dolarach kanadyjskich z uwzględnieniem 3% dyskonta. Wyniki zaprezentowano z perspektywy wspólnej i płatnika publicznego.

Celem analizy *Highland 2003* było zbadanie efektywności terapii stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego mających na celu poprawę jakości życia, codziennego funkcjonowania i przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne. Autorzy w analizie posługują się modelem Markowa. Model wykonano w rocznym horyzoncie czasowym. Autorzy porównują różne substancje, jednak na potrzeby niniejszej analizy omówiono wyłącznie porównanie TRE względem EPR. Wykazano, iż stosowanie TRE zamiast EPR generuje wysokie koszty bez znacznego wzrostu współczynnika QALY.

Celem analizy *Garin 2009* było określenie kosztów-żyteczności dostępnych terapii leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Stanach Zjednoczonych. Autorzy posługują się modelem Markowa, za pomocą którego określają efektywność rocznej terapii dostępnymi lekami. Na

potrzeby tej analizy zostaną przedstawione wyłącznie wyniki dla terapii TRE i EPR. Model Markowa zakłada 5 stanów, 4 określające zaawansowanie tętnicze nadciśnienia płucnego i zgon. Cykl w modelu został przyjęty jako okres trzymiesięczny, co zgodne jest z długością trwania większości testów klinicznych. Wyniki analizy wskazują na wyższą efektywność kosztową TRE względem EPR. Autorzy zaznaczają jednak, że zmiana dawki leków może zmienić wyniki analizy.

Celem analizy *Narine 2005* było określenie efektywności kosztowej TRE podawanego w infuzji podskórnej w porównaniu z EPR w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. W analizie podstawowej, wykazano, iż zastosowanie TRE w porównaniu z EPR generuje oszczędności w wysokości 22,701\$ oraz 37,433\$ na jednego chorego w rocznym oraz 3-letnim horyzoncie czasowym odpowiednio.

Celem analizy *Roman 2012* było określenie efektywności kosztowej prostacyklin w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W analizie porównano trzy dostępne terapie. Na potrzeby niniejszej analizy pokazano wyłącznie porównanie TRE podawanego w infuzji podskórnej i EPR. Autorzy posługują się modelem Markowa dla chorych zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej choroby według WHO. Model zakłada 5 stanów, w tym 4 zgodne z klasyfikacją WHO i zgon. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. Cykl w modelu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, co jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Koszty i efekty zostały zdyskontowane na poziomie 3% w skali roku. Wyniki analizy wskazują na najlepszą efektywność EPR w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.3. Dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych

Tabela 56.
Jakość dopasowania (wartość błędów standardowych) rozkładów parametrycznych dla OS

Źródło: Opracowanie własne

15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Veletri® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [31]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej i brak tych samych mechanizmów działania w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Różnice w mechanizmie działania EPR względem leków obecnie refundowanych w ramach *Programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego* zaprezentowano poniżej:

- ⊕ Veletri® (EPR) charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania wynoszącym około 3-5 minut, co oznacza, że po 3-5 minutach od wchłonięcia, połowa leku zostaje zużyta przez organizm. [34] Z tego względu podanie leku musi odbywać się w ciągłej infuzji dożylniej. Ponadto produkt Veletri® rozcieńczony do ostatecznego stężenia w pojemniku do podawania leku może być podawany natychmiast w temperaturze pokojowej (25°C) maksymalnie przez 48 godzin [9];
- ⊕ Remodulin® (TRE) charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania wynoszącym około 4,5 godziny. [34] Podanie leku może odbywać się w ciągłej infuzji dożylniej lub podskórnej. Wykazano trwałość chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną pojedynczego zbiornika (strzykawki) rozcieńczonego roztworu produktu Remodulin® podawanego w infuzji dożylniej przez okres do 48 godzin w temperaturze 37°C w stężeniach od 0,004 mg/ml w zbiorniku z polichlorku winylu, polipropylenu lub szkła. Jednak, aby zminimalizować ryzyko zakażeń krwi, maksymalny okres stosowania rozcieńczonego produktu Remodulin® nie powinien przekraczać 24 godzin. Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną pojedynczego zbiornika (strzykawki) nierozcieńczonego produktu Remodulin® podawanego podskórnie przez okres do 72 godzin w temperaturze 37°C. [8]

Objęcie refundacją EPR może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Veletri® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby tę samą nazwę międzynarodową i taki sam

mechanizm działania, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Zgodnie z *Ustawą o refundacji*, podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stosowanych w ramach programu lekowego stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD (ang. defined daily dose – zalecana dobową dawkę leku), który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa. W niniejszej analizie, cena hurtowa brutto EPR jest liniowa za miligram leku, zatem nie ma znaczenia, która prezentacja stanowiła będzie podstawę limitu. Przyjęto zatem, że postawę limitu stanowi następująca prezentacja leku:

- ⊕ Veletri®, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg, 1 fiołka.

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

Tabela 57.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.3.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.3.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotodkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych	TAK, rozdział 9.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 0.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	TAK, rozdział 9.2.
8.2.	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;	TAK, rozdział 9.2.
8.3.	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 pkt 2.	TAK, rozdział 0.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 9.3.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.3.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.3., rozdział 0.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

16. Spis tabel

Tabela 1. Użyteczności dla poszczególnych klas czynnościowych WHO	19
Tabela 2. Odsetek chorych w poszczególnych klasach WHO oraz średnia ważona jakość życia	19
Tabela 3. Jakość życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu	20
Tabela 4. Koszty nieuwzględnione w niniejszej analizie	22
Tabela 5. Dawkowanie leku Veletri® na podstawie badania <i>Chin 2014</i>	25
Tabela 6. Dawkowanie leku Veletri® na podstawie badania <i>Chakinala 2013</i>	26
Tabela 7. Rzeczywista liczba miligramów EPR zużywana przez jednego chorego w poszczególnych cyklach.....	28
Tabela 8. Rzeczywista liczba fiolek leku Veletri® zużywana przez jednego chorego w poszczególnych cyklach	29
Tabela 9. Dawkowanie TRE wyznaczone na podstawie <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego Remodulin®</i>	30
Tabela 10. Rzeczywista liczba miligramów TRE zużywana przez jednego chorego w poszczególnych cyklach	30
Tabela 11. Dawkowanie TRE pochodzące z badania <i>Hiremath 2010</i>	31
Tabela 12. Rzeczywista liczba miligramów TRE zużywana przez jednego chorego w poszczególnych cyklach	32
Tabela 13. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	33
Tabela 14. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	36
Tabela 15. Średnia ważona cena hurtowa za miligram TRE (PLN).....	37
Tabela 16. Średnia ważona cena detaliczna oraz opłata NFZ za mililitr rozcieńczalnika (PLN).....	38

Tabela 17. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	39
Tabela 18. Koszt pomp infuzyjnych (PLN)	41
Tabela 19. Koszt zestawów do infuzji (PLN)	42
Tabela 20. Koszt hospitalizacji chorych leczonych EPR w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	44
Tabela 21. Koszt hospitalizacji chorych leczonych TRE w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	45
Tabela 22. Koszt diagnostyki i monitorowania w <i>Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego</i> w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	46
Tabela 23. Ceny ambrisentanu (PLN)	47
Tabela 24. Średnia ważona cena hurtowa za miligram ambrisentanu (PLN)	47
Tabela 25. Koszt ambrisentanu, brany pod uwagę w analizie	48
Tabela 26. Składowe całkowitego kosztu (PLN)	48
Tabela 27. Wartości parametrów funkcji Weibulla, modelującej OS	53
Tabela 28. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia	53
Tabela 29. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	54
Tabela 30. Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (PLN)	57
Tabela 31. Inkrementalne wartości kosztów w przyjętym horyzoncie czasowym (PLN)	58
Tabela 32. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu	59
Tabela 33. Wartości współczynników kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym	60
Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania EPR z TRE	62

Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania EPR z TRE	63
Tabela 36. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	66
Tabela 37. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	68
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPR vs. TRE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	71
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPR vs. TRE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	72
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPR vs. TRE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	73
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPR vs. TRE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	74
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla EPR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	77
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości dla EPR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	78
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości dla EPR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej...	79
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla EPR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	81

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla TRE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego.....	82
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla TRE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej	83
Tabela 48. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	86
Tabela 49. Wyniki analizy progowej dla porównania EPR z TRE.....	87
Tabela 50. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	92
Tabela 51. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	94
Tabela 52. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	95
Tabela 53. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	98
Tabela 54. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	101
Tabela 55. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	101
Tabela 56. Jakość dopasowania (wartość błędów standardowych) rozkładów parametrycznych dla OS	106
Tabela 57. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	108
Tabela 58. Średnia dawka leku Veletri® w poszczególnych dniach od rozpoczęcia leczenia	111

Tabela 59. Średnia dawka leku TRE w poszczególnych dniach od rozpoczęcia leczenia...121

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Dopasowanie liniowe do median dawek leku Veletri [®] przedstawionych w badaniu <i>Chakinala 2013</i>	27
Rysunek 2. Dopasowanie liniowe do dawek TRE przedstawionych w badaniu <i>Hiremath 2010</i>	32
Rysunek 3. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	50
Rysunek 4. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelujące czas przeżycia całkowitego.....	52
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	96
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	103

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Barst R., Rubin J., Walker M. i in., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension*, N Engl J Med 1996; 334: 296-301
3. Barst R., Galie N., Naeije R. i in., *Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil*, European Respiratory Journal 2006, 28: 1195–1203
4. Benza R., Miller D., Barst R. i in., *An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry*, Chest 2012, 142(2): 448-56.
5. Benza R., Tapson V., Gomberg-Maitland M. i in., *One-year experience with intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension*, The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2013, 32(9): 889-96
6. Brazier J., Roberts J., Deverill M., *The estimation of preference-based measure of health from the SF-36*, Journal of Health Economics 2002, 21(2): 271-92
7. Chakinala M., Barst R., Frantz R. i in., *Epoprostenol Dosing Regimes in The PROSPECT Registry*, 2013
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
11. Chin K. M., Badesch D. B., Robbins I. M., *Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study*, Am Heart J 2014; 167: 218-225.e1

-
26. McKenna S., Ratcliffe J., Meads D., Brazier J., *Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses*, Health and Quality of Life Outcomes 2008, 6:65
 27. Narine L., Hague L., Walker K. i in., Cost-minimization analysis of treprostinil vs. epoprostenol as an alternate to oral therapy non-responders for the treatment of pulmonary arterial hypertension, Current medical research and opinion, 2005, 21(12): 2007-16.
 28. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2013 r.); data dostępu: 28.02.2013
 29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 30. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
 31. 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., <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>
 32. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 33. Program lekowy leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, załącznik B.31. *Obwieszczenia 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.*
 34. Pulmonary Hypertension Association, Emergency 101 Information for Emergency Medical Professionals
 35. Remodulin – strona internetowa, www.remodulin.com
 36. Roman A., Barbea J.A. i in., *Cost Effectiveness of Prostacyclins in Pulmonary Arterial Hypertension*, Applied Health Economics and Health Policy, 2012,10(3): s. 175-188
-

37. 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/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 5.03.2014 r.)
38. Shafazand S., Goldstein M., Doyle R., *Health-Related Quality of Life in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension*; Chest 2004; 126:1452–1459
39. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
40. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
41. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
42. Zalecenia Komisji Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Infekcjom przy Instytucie Roberta Kocha: Zapobieganie infekcjom związanym z obecnością cewników naczyniowych, Zeszyt IV, wydanie II, Katowice 2010
43. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
44. Zarządzenie Prezesa NFZ 05/2014/DGL z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)