

**Riocyguat (Adempas®)  
w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym  
nadciśnieniu płucnym**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa

2014

**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]: zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- [REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

**Adres do korespondencji:**

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

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Bayer Sp. z o.o.  
Pharmaceuticals / Market Access  
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

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

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

## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>10</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	10
2.2 Komparatory.....	10
2.3 Perspektywa analizy.....	11
2.4 Horyzont czasowy.....	11
2.5 Model .....	11
2.6 Dane wejściowe do modelu .....	12
2.6.1 Populacja .....	12
2.6.2 Śmiertelność .....	12
2.6.3 Użyteczności .....	16
2.6.4 Prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej.....	17
2.6.5 Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii .....	22
2.6.6 Działania niepożądane.....	23
2.6.7 Koszty .....	23
2.6.7.1 Koszt riocyguatu .....	23
2.6.7.2 Leki w standardowej terapii .....	24
2.6.7.3 Koszty rozpoczęcia terapii.....	26
2.6.7.4 Koszty leczenia choroby w kolejnych cyklach.....	26
2.6.7.5 Tlenoterapia domowa.....	28
2.6.7.6 Koszty działań niepożądanych.....	29
2.7 Dyskontowanie .....	30
2.8 Walidacja modelu.....	30
2.8.1 Walidacja wewnętrzna .....	30
2.8.2 Walidacja konwergencji .....	30
2.8.3 Walidacja zewnętrzna.....	30

2.9	Analiza wrażliwości .....	31
<b>3</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>34</b>
3.1	Scenariusz podstawowy.....	34
3.2	Analiza wrażliwości .....	34
<b>4</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>39</b>
5.1	Metody.....	39
5.2	Wyniki .....	40
5.3	Wyniki innych analiz .....	41
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>43</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	43
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia .....	48
7.3	Formuły do wykorzystanych rozkładów.....	51
7.4	Tabele z parametrami do krzywych dla standardowej terapii .....	52
7.5	Prawdopodobieństwo zmiany WHO FC w grupie leczonych riocyguatem .....	54
7.6	Wyniki ankiety zużycia zasobów .....	62
7.7	Zestawienie tabelaryczne wszystkich wartości wejściowych do modelu .....	63
7.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	65
<b>SPIS TABEL .....</b>		<b>67</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>		<b>70</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>		<b>71</b>

## **SKRÓTY I AKRONIMY**

6MWD	Test 6-minutowego marszu
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BD	Brak danych
BENEFIT	Akronim badania randomizowanego bozentanu
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne
CHEST-1	Akronim badania randomizowanego riocyguatu u pacjentów z CTEPH
CHEST-2	Akronim fazy przedłużonej badania randomizowanego riocyguatu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTEPH	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
DDD	Dzienna dawka dobową
EQ-5D	Kwestionariusz EQ-5D
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIHR	<i>The National Institute for Health Research</i>
PAH	Tętnicze nadciśnienie płucne
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
SD	Odchylenie standardowe
TTO	Metoda handlowania czasem
UE	Unia Europejska
UK	Wielka Brytania

USA Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

WHO Światowa Organizacja Zdrowia

WHO-FC Klasa czynnościowa według WHO

## **STRESZCZENIE**

### **Cel analizy**

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej riocyguatu (Adempas®) w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego lub z przetrwałym nadciśnieniem płucnym po leczeniu chirurgicznym. Ocena dotyczy leku o statusie sierocym stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej.

### **Metody**

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Uwzględnione w modelu stany zdrowia to klasy czynnościowe według WHO w zakresie od II do IV klasy oraz zgon. Komparatorami dla riocyguatu była standardowa terapia. Koszty i efekty zdrowotne szacowano w horyzoncie dożywotnim (tj. 30 lat) ze względu na wpływ leczenia na progresję choroby oraz przewlekły charakter schorzenia. Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjenta i płatnika). Populację wejściową modelu stanowili pacjenci z CTEPH zdysklasyfikowani z leczenia operacyjnego lub z przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, których stan zdrowia oceniono na klasę czynnościową II lub III. Dane do modelu dotyczące skuteczności leków oraz jakości życia pochodziły z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Ryzyko zgonu określono na podstawie danych z badań obserwacyjnych. Dane o zużyciu zasobów uzyskano z ankiety. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych NFZ i obwieszczenia Ministra Zdrowia. Wykonano przegląd systematyczny użyteczności i analiz ekonomicznych.

### **Wyniki**

#### *Porównanie z placebo rozumiane jako standardowa terapia*

W ramach terapii standardowej dopuszczalne było stosowanie furosemidu, digoksyny oraz antagonistów witaminy K.

Terapia riocyguatem pozwala na uzyskanie dodatkowych [REDACTED] QALY względem standardowej terapii. Oznacza to, że leczenie riocyguatem zwiększa średnią liczbę uzyskanych QALY przez chorego o ok. [REDACTED] w horyzoncie dożywotnim.

Riocyguat to lek o statusie sierocym do stosowania w terapii przewlekłej, co wpływa na duże koszty nabycia leku wynoszące średnio [REDACTED] w horyzoncie analizy. Natomiast koszt leków w terapii standardowej to ok. 201 zł/pacjenta. Po uwzględnieniu pozostałych kosztów (m.in. monitorowania leczenia) różnica w kosztach pomiędzy obiema interwencjami wyniosła ok. [REDACTED]. Wartość ICUR dla porównania ze

standardową terapią wyniosła [REDACTED]. Analiza z perspektywy wspólnej wpłynęła nieznacznie na wyniki analizy (<1%).

### **Wnioski**

Riocyguat jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu nieoperowalnego CTEPH lub resztkowego/nawrotowego CTEPH po endarterektomii płucnej.

Terapia riocyguatem pozwala na znaczne zwiększenie przeżycia i jakości życia pacjentów względem standardowej terapii.

Koszt ICUR względem standardowej terapii przekroczył próg efektywności kosztowej określony ustawą.

Koszty leków stosowanych w chorobach sierocych są duże ze względu na dużo mniejszą populację docelową przy zbliżonych kosztach ponoszonych na badania i wprowadzenie leku na rynek w porównaniu z powszechnie stosowanymi lekami. Z tego względu, kwestionowana jest ocena efektywności kosztowej leków stosowanych w chorobach sierocych na podstawie progów dla chorób powszechnie występujących.

### **Słowa kluczowe**

Riocyguat, Adempas, CTEPH, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, analiza ekonomiczna



## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej riocyguatu (Adempas®) w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) niebędących kandydatami do operacji lub z resztkowym/nawrotowym nadciśnieniem płucnym po endarterektomii płucnej.

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z klasą czynnościową II do III wg WHO: <ul style="list-style-type: none"><li>• z nieoperowalnym CTEPH,</li><li>• z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym.</li></ul>
<b>Interwencja</b>	riocyguat (Adempas®)
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Placebo (rozumiane jako standardowa terapia)</li><li>• Bozentan *</li><li>• Syldenafil*</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li><li>• Koszty leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li></ul>

\* Nie wykonano porównania z bozentanem i syldenafilem ze względu na to, że leki te nie są zarejestrowane do leczenia CTEPH (choć przed rejestracją riocyguatu – pierwszego leku wskazanego do leczenia CTEPH, podejmowano próby zastosowania bozentanu i syldenafilu w tej chorobie). Dodatkowo, w Polsce, ani bozentan ani syldenafil nie są refundowane dla pacjentów z CTEPH. Koszt nabycia bozentanu i syldenafilu jest wysoki, co skutkuje małym prawdopodobieństwem stosowania tych leków u pacjentów z CTEPH przy braku refundacji tych leków.

Dodatkowo nie odnaleziono wiarygodnych danych dla syldenafilu dla głównych parametrów modelu, tj. prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej i ryzyka zgonu. W toku przeglądu systematycznego analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z bardzo małą populacją badaną (N=19).<sup>46</sup> Oszacowania na podstawie tak małej populacji były mało precyzyjne a tym samym mało wiarygodne.

## **2 METODY**

### **2.1 Strategia i technika analityczna**

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*).

W analizie kosztów-użyteczności dla badanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę.

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą obecnie 111 381 zł za QALY.<sup>1</sup>

### **2.2 Komparatory**

Komparatorem dla riocyguatu będzie placebo (standardowa terapia).

Zgodnie z protokołem badania rejestracyjnego riocyguatu (CHEST-1) pacjenci z grupy placebo oprócz placebo mogli otrzymywać standardową terapię CTEPH, tj. leki przeciwzakrzepowe, diuretyki, glikozydy nasercowe, blokery kanałów wapniowych i tlenoterapię.<sup>2</sup>

Riocyguat jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia CTEPH.

Nie wykonano porównania z bozentanem i syldenafilem ze względu na to, że leki te nie są zarejestrowane do leczenia CTEPH (choć przed rejestracją riocyguatu – pierwszego leku wskazanego do leczenia CTEPH, podejmowano próby zastosowania bozentanu i syldenafilu w tej chorobie). Dodatkowo, w Polsce, ani bozentan ani syldenafil nie są refundowane dla pacjentów z CTEPH. Refundacja dotyczy tylko pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, tj. pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym. Koszt nabycia bozentanu i syldenafilu jest wysoki, co skutkuje małym prawdopodobieństwem stosowania tych leków u pacjentów z CTEPH przy braku refundacji tych leków.

Dodatkowo nie odnaleziono wiarygodnych danych dla syldenafilu dla głównych parametrów modelu, tj. prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej i ryzyka zgonu. W toku przeglądu systematycznego analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z bardzo małą populacją badaną (N=19).<sup>46</sup> Oszacowania na podstawie tak małej populacji były mało precyzyjne a tym samym mało wiarygodne.

Biorąc pod uwagę powyższe właściwe i wiarygodne jest porównanie efektywności kosztowej riocyguatu<sup>a</sup> ze standardową terapią.

---

<sup>a</sup> Zgodnie z badaniem CHEST-1 riocyguat jest dodawany do terapii standardowej

## **2.3 Perspektywa analizy**

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami<sup>3</sup> analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

## **2.4 Horyzont czasowy**

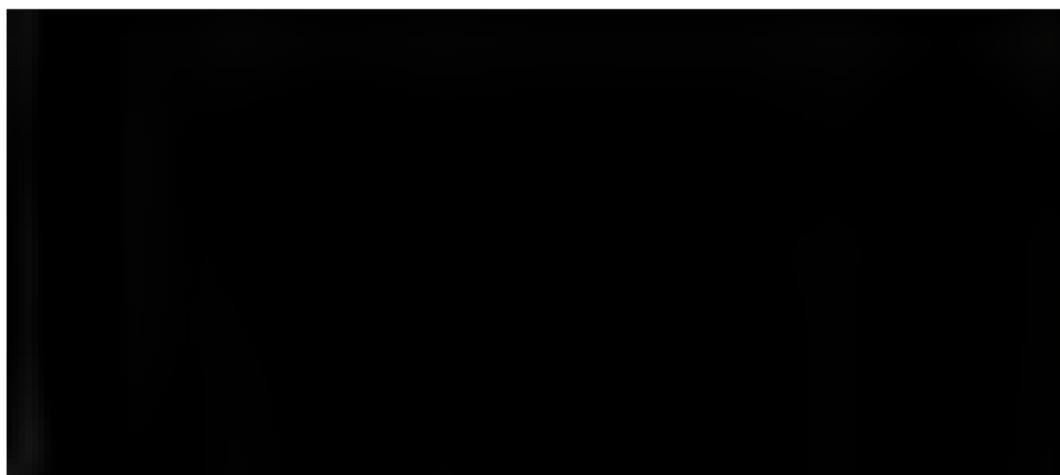
Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (maksymalnie 30 lat) podzielonym na 4-miesięczne cykle.

## **2.5 Model**

Analizę wykonano na podstawie modelu Markowa zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez zleceniodawcę raportu. [REDACTED]

[REDACTED]

**Ryc. 1**  
**Struktura modelu.**



## 2.6 Dane wejściowe do modelu

### 2.6.1 Populacja

Populację wejściową w modelu stanowią pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub pacjenci z CTEPH po endarterektomii płucnej z WHO FC II i III zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla preparatu Adempas® oraz opisem populacji wnioskowanej w analizie problemu decyzyjnego. Charakterystykę populacji zamieszczono w Tab. 2.

**Tab. 2**  
**Charakterystyka populacji wejściowej do modelu.**

	Średnia (SD)	Źródło
Wiek	59 lat	Ghofrani 2013 <sup>5</sup> (CHEST-1)
Odsetek mężczyzn	34%	
WHO-FC*		
II	32,6%	
III	67,4%	
IV	0%	

\* oszacowano poprzez wyłączenie pacjentów z klasą IV.

### 2.6.2 Śmiertelność

W toku poszukiwania danych zawierających informację o prawdopodobieństwie zgonu odnaleziono kilkanaście publikacji, które zestawiono w Tab. 3. Badania te były zróżnicowane pod względem stosowanego leczenia. Podjęto decyzję o wyznaczeniu prawdopodobieństwa zgonu (na cykl) w populacji leczonej terapią standardową na podstawie danych z rocznego okresu obserwacji z badań wymienionych w Tab. 3. Zrezygnowano z ograniczenia się do badań, w których nie stosowano leków zarejestrowanych w PAH, gdyż badania te są dość stare. Najnowsze badania sugerują

lepszą opiekę nad pacjentami z CTEPH nie tylko związaną ze stosowaniem leków wykorzystywanych w terapii PAH (por. Tab. 3). Tym samym ryzyko zgonu pochodzące tylko z badań, w których nie stosowano leków dla PAH, może być przeszacowane. Większość pacjentów ocenianych w badaniach z Tab. 3 znajdowało się w klasach WHO III/IV tym samym wartość oszacowaną na podstawie badań przypisano grupie III i IV, natomiast ryzyko zgonu w klasie II skalkulowano poprzez uwzględnienie RR między klasą I/II a III/IV, raportowanego w publikacji Condliffe 2009<sup>6</sup> (N=148). W badaniu tym prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH z WHO FC III/IV jest 3,52 razy (1,08-11,50) większe niż ryzyko zgonu u pacjentów z WHO-FC I/II. Zgodnie z wiedzą medyczną czas przeżycie zmniejsza się im wyższa klasa czynnościowa (Tab. 5), co potwierdza wiarygodność wyników badania Condliffe 2009.

Wartość ryzyka zgonu w klasie III i IV była średnią arytmetyczną wartości z odnalezionych badań. Prawdopodobnie w Polsce udział pacjentów z reszkowym/nawrotowym CTEPH po endarterektomii płucnej jest niewielki tym samym przyjęte założenie wydaje się być konserwatywne, gdyż zgodnie z danymi w Polsce od 2009 do 2013 wykonano tylko 70 endarterektomii płucnych.<sup>27</sup> Tylko u niewielkiego odsetka pacjentów występuje nawrót lub resztkowe CTEPH.

**Tab. 3**

**Ryzyko zgonu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z reszkowym/nawrotowym CTEPH po wcześniejszej endarterektomii.**

Badanie (kraj, lata)	N	Lek stosowany lub odsetek pacjentów stosujących te leki dla PAH	Przeżycie 1 roku	Roczne ryzyko zgonu	Wiek [lata]
<b>Nieoperowalny CTEPH</b>					
Hughes, 2006 <sup>7</sup> (Austria, Francja, UK, 2002–2004)	47	Bozentan	96%	4%	59,5
Skoro-Sajer 2007 <sup>8</sup> (Austria, 1999–2005)	25	Treprostinil	80%	20%	59
Seyfarth 2010 <sup>9</sup> (Niemcy, BD)	50	Tak	93%*	7%	55
Cabrol 2007 <sup>10</sup> (Francja, 1996–2003)	27	Epoprostenol	73%	27%	51
Marini 2011 <sup>11</sup> (Włochy, 1991–2003)	12	Nie	75%*	25%	61
Marini 2011 <sup>11</sup> (Włochy, 2004–2009)	15	Tak	88%*	12%	70
Saouti 2009 <sup>12</sup> (Holandia, 1999–2008)	84	BD	93%	7%	64
Scholzel 2012 <sup>13</sup> (Holandia, 2002–2009)	32	Tak	87%	13%	61,8
Condliffe 2008 <sup>14</sup> (UK, 2001–2006)	148	70-90%	82%	18%	60,1
Suntharalingam 2007 <sup>15</sup> (UK, 1994–2005)	35	BD	77%	23%	55,9
Treacy 2010 <sup>16</sup> (UK, 2001–2009)	88	Tak	90%*	10%	BD
Lewczuk 2001 <sup>17</sup> (Polska, 1991–1997)	49	Nie	78%	22%	55,2
<b>Resztkowe/nawrotowe CTEPH po wcześniejszej endarterektomii</b>					
Condliffe 2008 <sup>14</sup> (UK, 2001–2006)	70	18%	99%	1%	BD
Treacy 2010 <sup>16</sup> (UK, 2001–2009)	21	100%	100%	0%	BD

Badanie (kraj, lata)	N	Lek stosowany lub odsetek pacjentów stosujących te leki dla PAH	Przeżycie 1 roku	Roczne ryzyko zgonu	Wiek [lata]
Freed 2011 <sup>18</sup> (UK, 1997–2007)	96	25%	97%*	3%	55
Średnia	-	-	-	12,8%	<b>58,958333</b>
Średnie ryzyko zgonu w cyklu (dane wejściowe do modelu pogrubiono)					<b>4,47%†</b>

\* oszacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera; UK- Wielka Brytania, BD- brak danych; † na podstawie średniego rocznego ryzyka zgonu

Aby określić ryzyko zgonu u pacjentów stosujących riocyguat wyznaczono iloraz szans zgonu (OR) riocyguatu względem placebo (CHEST-1).

**Tab. 4**  
**Iloraz szans prawdopodobieństwa zgonu na podstawie badania CHEST-1.**

Porównanie	OR	95%CI
Riocyguat vs placebo	0,33	(0,05; 2,02)

**Tab. 5**  
**Czas przeżycia w zależności od klasy czynnościowej w nadciśnieniu tętniczym na podstawie D'Alonzo 1991.<sup>19</sup>**

WHO-FC	Czas przeżycia (lata)
I	6
II	6
III	2,5
IV	0,5

#### *Korekta prawdopodobieństwa zgonu*

W modelu uwzględniono występowanie zwiększenia ryzyka zgonu wraz z wiekiem. Korekta polegała na wyznaczeniu ryzyka względnego zgonu z jakiegokolwiek powodu (w populacji Polski) pomiędzy wiekiem populacji, na podstawie której oszacowano prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z CTEPH przyjęte w modelu a wiekiem populacji uwzględnionej w modelu w danym cyklu. Średni wiek kohorty, w której wyznaczono ryzyko zgonu pacjentów z CTEPH określono tą samą metodą jak ryzyko zgonu (pacjentów z CTEPH) przyjęte w modelu, tj. jako średnią arytmetyczną z badań na ok. 59 lat (patrz Tab. 3).

Ryzyka zgonu w populacji Polski w poszczególnych latach życia określono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).<sup>20</sup> Wiek populacji wejściowej w modelu to 59 lat. Dane z GUS zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tab. 6**  
**Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku i płci na podstawie danych GUS.<sup>20</sup>**

Wiek (rok)	Kobiety	Mężczyźni
25	0,00022	0,00109
26	0,00022	0,00111

Wiek (rok)	Kobiety	Mężczyźni
27	0,00024	0,00111
28	0,00027	0,00112
29	0,00031	0,00114
30	0,00033	0,00120
31	0,00036	0,00127
32	0,00039	0,00136
33	0,00043	0,00148
34	0,00047	0,00162
35	0,00053	0,00178
36	0,00058	0,00196
37	0,00065	0,00216
38	0,00073	0,00238
39	0,00082	0,00261
40	0,00091	0,00287
41	0,00103	0,00316
42	0,00115	0,00348
43	0,00129	0,00384
44	0,00145	0,00425
45	0,00164	0,00470
46	0,00185	0,00521
47	0,00208	0,00578
48	0,00233	0,00640
49	0,00261	0,00708
50	0,00291	0,00781
51	0,00324	0,00859
52	0,00358	0,00941
53	0,00394	0,01029
54	0,00433	0,01122
55	0,00475	0,01220
56	0,00519	0,01325
57	0,00567	0,01436
58	0,00619	0,01554
59	0,00675	0,01678
60	0,00735	0,01809
61	0,00798	0,01946
62	0,00864	0,02088
63	0,00933	0,02236
64	0,01006	0,02389
65	0,01083	0,02549
66	0,01166	0,02717
67	0,01255	0,02896
68	0,01353	0,03088
69	0,01464	0,03298
70	0,01591	0,03529
71	0,01740	0,03785
72	0,01914	0,04072
73	0,02121	0,04394
74	0,02366	0,04754
75	0,02655	0,05157
76	0,02994	0,05604
77	0,03387	0,06098
78	0,03837	0,06641
79	0,04348	0,07234
80	0,04921	0,07877
81	0,05555	0,08570
82	0,06253	0,09316
83	0,07014	0,10115
84	0,07840	0,10970
85	0,08733	0,11883
86	0,09698	0,12859
87	0,10737	0,13901
88	0,11856	0,15012

Wiek (rok)	Kobiety	Mężczyźni
89	0,13062	0,16199
90	0,14352	0,17458
91	0,15752	0,18808
92	0,17245	0,20235
93	0,18830	0,21739
94	0,20508	0,23320
95	0,22278	0,24977
96	0,24138	0,26709
97	0,26086	0,28515
98	0,28120	0,30392
99	0,30236	0,32337
100	0,32429	0,34347

### 2.6.3 Użyteczności

W modelu wyróżniono stany zdrowia w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. Wartości użyteczności tych stanów poszukiwano w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Metodykę przeglądu opisano w aneksie 7.2.

W wyniku przeglądu odnaleziono zestaw użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia z modelu w raporcie technicznym dołączonym do modelu.<sup>22</sup> Zestaw ten został wyznaczony na podstawie wyników badania CHEST-1. Do chwili obecnej nie opublikowano wyników jakości życia z badania CHEST-1 w formie występującej w modelu, tj. w zależności od klasy czynnościowej. Dane o jakości życia z badania CHEST-1 zostały opublikowane w zależności od stosowanego leczenia.<sup>5</sup>

Nie odnaleziono innych publikacji zawierających użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia z modelu wyznaczonych w populacji chorych z CTEPH. Wśród odrzuconych publikacji po przeglądzie pełnych tekstów tylko jedna publikacja zawierała wartości użyteczności w zależności od klasy czynnościowej. Niestety publikacja ta zawierała wartości tylko dla klasy II i III a wartości wyznaczono w populacji pacjentów wśród których pacjenci z CTEPH stanowili mniejszość (ok. 10,8%).<sup>55</sup> Uznano, że wartości użyteczności z badania CHEST-1 są najbardziej odpowiednie do uzupełnienia modelu ze względu na:

- wyznaczenie wartości w grupie pacjentów z CTEPH;
- wartości użyteczności pochodzą z tego samego źródła co dane dotyczące skuteczności;
- wartości użyteczności wyznaczono za pomocą EQ-5D.

Mając na uwadze powyższe do modelu wprowadzono dane przekazane przez zleceniodawcę pochodzące z badania CHEST-1. Dane zestawiono w Tab. 7.

**Tab. 7**

**Zestaw użyteczności stanów zdrowia z modelu na podstawie danych z badania CHEST-1 (dane przekazane przez zleceniodawcę).<sup>22</sup>**





\* wartości użyteczności wyznaczono poprzez połączenie wyników z dwóch grup dla danej klasy czynnościowej.

Dodatkowo autorzy modelu uwzględnili możliwość zmiany zestawu użyteczności z badania CHEST-1 na zestawy wyznaczone dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ze względu na różnice w populacji nie wykorzystano tych danych w analizie.

#### **2.6.4 Prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej**

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia u pacjentów z CTEPH zostało oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego CHEST-1. Dane te obejmowały 16 tygodni. W celu określenia prawdopodobieństwa przejść między stanami w pozostałym horyzoncie czasowym analizy autorzy modelu poszukiwali danych z rejestrów. Dane te charakteryzowały się małą wiarygodnością ze względu na brak rozróżnienia grup pacjentów ze względu na stosowane leczenie (lek), patrz Tab. 8. Tym samym podjęto decyzję o ekstrapolacji danych z badania klinicznego CHEST-1 na pozostały horyzont czasowy analizy poprzez zastosowanie technik statystycznych akceptowanych przez NICE.<sup>21</sup> Podsumowując dane z badania CHEST-1 ekstrapolowano dla grupy pacjentów stosujących leczenie standardowe (grupa placebo badania), natomiast prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej dla leków szacowano poprzez określenie ilorazu szans względem standardowego leczenia. Zastosowanie ilorazu szans dla interwencji względem terapii standardowej jest techniką akceptowaną i zastosowaną w ocenie leków stosowanych w tętniczym nadciśnieniu płucnym przez NICE.<sup>21</sup> Efekt ekstrapolacji zamieszczono w postaci rycin: Ryc. 2, Ryc. 3, Ryc. 4, Ryc. 5. Parametry oszacowanych krzywych zamieszczono w aneksie 7.4.

**Tab. 8**

**Opis źródeł danych w długim horyzoncie czasowym (na podstawie opracowania autorów modelu).<sup>22</sup>**

	Rejestr Compara	Rejestr szwedzki	Przegląd kart pacjentów z UE	CHEST-2
Horyzont czasowy	2 lata	4 lata (2 lata dla pacjentów z CTEPH)	39 miesięcy	Trwające (dostępne dane z 13 miesięcy)
Liczba pacjentów z CTEPH	428	183	119	129
Na leczeniu	Tak	Tak	Tak	Tak
Szczegóły stosowanego leczenia	tylko typ leku, brak nazwy leku	Szczegółowa informacja o stosowanym leku	Tylko typ leku, brak nazwy leku	Riocyguat
Leczenie skojarzone	Możliwe, ale brak szczegółów	Szczegółowa informacja	Możliwe, ale brak szczegółów	-
Punkty końcowe	WHO-FC, 6MWD, EQ-5D, zmiana leczenia, zgon	Zmiana leczenia, przejście na terapię skojarzoną lub zgon	WHO-FC, 6MWD, EQ-5D, zmiana leczenia, zgon	WHO-FC, 6MWD, EQ-5D, zgon

	Rejestr Compara	Rejestr szwedzki	Przegląd kart pacjentów z UE	CHEST-2
Użyteczność w ekstrapolacji	Nie	Nie	Nie	Tak

### *Standardowe leczenie*

Metodykę wyznaczenia prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej dla grupy stosującej leczenie standardowe opisano poniżej.

W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia zastosowano metodę czasu do wystąpienia zdarzenia (zmiany klasy czynnościowej). Dane z badania CHEST-1 uwzględniały:

- pogorszenie stanu zdrowia, pacjentów będących w II klasie czynnościowej (tj. zmiana na WHO FC III lub IV);
- pogorszenie stanu zdrowia pacjentów będących w III klasie czynnościowej (tj. zmiana na WHO FC IV);
- polepszenie stanu zdrowia pacjentów będących w III klasie czynnościowej (tj. zmiana na WHO FC I lub II);
- polepszenie stanu zdrowia pacjentów będących w IV klasie czynnościowej (tj. zmiana na WHO FC I, II lub III).

W analizie wykorzystano czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia. Uzyskany czas do wystąpienia zdarzenia był modelowany dla każdej początkowej klasy czynnościowej za pomocą krzywej Kaplana-Meiera. Prawdopodobieństwo przejść w cyklu dla grupy o leczeniu standardowym (grupa placebo z badania) oszacowano na podstawie wyznaczonych krzywych Kaplana-Meiera (patrz Ryc. 2, Ryc. 3, Ryc. 4, Ryc. 5). Należy zauważyć, że zbudowany model uwzględnia możliwość przejścia sekwencyjnego, np. z WHO FC II do III lub WHO FC IV do III. Wydaje się to racjonalnym podejściem ze względu na niewielki odsetek pacjentów z badania, którzy doświadczyli zmiany stanu zdrowia o dwie klasy czynnościowe.

W celu ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania do krzywych Kaplana-Meiera wykonano parametryczne dopasowanie krzywych wykorzystując następujące rozkłady: Weibulla, logarytmicznie normalny, wykładniczy, logistycznie normalny (Formuły zamieszczono w aneksie 7.3). Decyzja, które krzywe są najlepiej dopasowane była podjęta przez autorów modelu po ocenie wizualnej oraz metodą statystyczną (Kryterium informacyjne Akaikego/AIC oraz Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza/BIC). Po ocenie wizualnej oraz statystycznej (AIC/BIC) wyznaczonych krzywych dla placebo i riocyguatu uznano, że krzywa rozkładu logarytmicznie normalnego jest najlepiej dopasowana i będzie wykorzystana w scenariuszu podstawowym.

Należy podkreślić, że podobną metodykę dla pierwszego cyklu wykorzystano w ocenie NICE dla tętniczego nadciśnienia płucnego. Jednak w przeciwieństwie do wymienionego raportu w kolejnych cyklach modelu prawdopodobieństwa przejść określono na

podstawie wyznaczonych krzywych. Autorzy wskazują na większą wiarygodność takiego postępowanie w przeciwieństwie do założenia stałych prawdopodobieństw przejść w całym horyzoncie czasowym analizy.

**Ryc. 2**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC II na WHO FC III/IV: w grupie placebo badania CHEST-1.**



Ryc. 3

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FCI/II: grupa placebo z badania CHEST-1.**



Ryc. 4

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FCIV: grupa placebo z badania CHEST-1.**



**Ryc. 5**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC IV na WHO FCI/II/III: grupa placebo z badania CHEST-1.**



*Riocyguat*

Podobne oszacowania wykonano dla pacjentów z ramienia badania CHEST stosujących riocyguat przez 16 tygodni (CHEST-1) oraz dla fazy przedłużonej badania (CHEST-2) (patrz aneks 7.3). Wykreślone krzywe wskazują na szybszą poprawę i wolniejsze pogorszenie stanu zdrowia pacjentów stosujących riocyguat w porównaniu z placebo. Nie wykonano połączonej analizy danych z badania CHEST-1 i CHEST-2 ze względu na brak maskowania w fazie przedłużonej.

Iloraz szans dla riocyguatu w pierwszych 16 tygodniach leczenia do modelu został oszacowany poprzez porównanie wyznaczonych krzywych Kaplana-Meiera dla riocyguatu i placebo. Wyniki zamieszczono w Tab. 9.

Iloraz szans w dalszym horyzoncie analizy wyznaczono poprzez porównanie ekstrapolowanych krzywych dla riocyguatu (na podstawie danych z CHEST-2) i placebo (na podstawie danych z CHEST-1). Wyniki porównania wskazują, że iloraz szans zmienia się wraz z upływem czasu (Ryc. 6). Kalkulacje te zawarte są w modelu.

**Tab. 9**

**Iloraz szans dla porównania riocyguatu z placebo dla pierwszego cyklu modelu.<sup>22</sup>**

	Średnia	95%CI	
		Dolny przedział	Górny przedział
WHO FCII na WHO FCIII	1,19	0,95	1,43
WHO FCIII na WHO FCII	3,59	2,87	4,31
WHO FCIII na WHO FCIV	0,73	0,59	0,88
WHO FCIV na WHO FCIII	2,22	1,77	2,66

**Ryc. 6**

**Iloraz szans zmiany klasy czynnościowej dla porównania riocyguat vs placebo po 16 tygodniu badania (od drugiego cyklu modelu).<sup>22</sup>**



### **2.6.5 Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii**

Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii dla grupy otrzymujących riocyguat oraz dla grupy stosującej standardową terapię (grupa placebo) określono na podstawie badania CHEST-1.

**Tab. 10**

**Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii.**

Terapia	Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii	SD	Źródło
Riocyguat	7,5%	0,75%	CHEST-1*

Terapia	Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii	SD	Źródło
Leczenie zachowawcze (grupa placebo)	5,7%	0,57%	CHEST-1*

\* uwzględniono wszystkie przypadki zaprzestania leczenia

### 2.6.6 Działania niepożądane

Rozważano uwzględnienie w modelu tylko działań niepożądanych występujących z częstością nie mniejszą niż 5%. W przeprowadzonym przez firmę Bayer badaniu trzy najczęstsze działania niepożądane zwracające uwagę lekarzy u osób z CTEPH poddawanych terapii dotyczyły hepatotoksyczności, niedociśnienia, arytmii. Dodatkowo autorzy modelu w toku tworzenia modelu i ustalania danych wejściowych konsultowali się z ekspertami klinicznymi,<sup>22</sup> którzy wskazywali że profil działań niepożądanych nie różni się między monoterapią a terapią skojarzoną. Biorąc pod uwagę powyższe autorzy modelu uwzględnili następujące działania niepożądane: wymagające wykonania testów czynnościowych wątroby oraz niedociśnienie. Dane zamieszczono w Tab. 11.

W modelu przewidziano miejsce na określenie częstości występowania reakcji w miejscu infuzji. Ze względu na to że riocyguat podawany jest doustnie nie analizowano tego działania niepożądanego.

**Tab. 11**

**Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego.**

Lek	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia		Źródło
	Test oceniający funkcje wątroby	Niedociśnienie	
Riocyguat	0%	9,2%	CHEST-1
Standardowa terapia (Placebo)	0%	0%	Założenie: pacjenci nie doświadczają żadnych działań niepożądanych

### 2.6.7 Koszty

#### 2.6.7.1 Koszt riocyguatu

Ceny zbytu netto dla poszczególnych opakowań zadeklarowane przez zleceniodawcę zamieszczono w Tab. 12. Zgodnie z informacją przekazaną przez zleceniodawcę, zleceniodawca ubiega się o refundacje preparatów zawierających riocyguat w ramach programu lekowego. Na podstawie przekazanych danych oszacowano koszt stosowania mg substancji czynnej (Tab. 12).

Na stronie WHO nie zamieszczono DDD dla riocyguatu.<sup>23</sup> Zgodnie z zapisem ChPL dawką maksymalną jest 2,5 mg 3x dziennie, które było stosowane przez większość pacjentów w badaniu rejestracyjnym. Założono, że pacjent stosuje opakowanie z tabletkami o gramaturze umożliwiającej przyjęcie jednorazowej dawki w jednej tabletkce.

**Tab. 12**

**Koszt mg preparatu Adempas® (riocyguat) - na podstawie cen netto zadeklarowanych przez zleceniodawcę.**

\* koszt z perspektywy NFZ i wspólnej; kolorem szarym oznaczono preparat będący podstawą limitu; opak.=opakowanie

### 2.6.7.2 Leki w standardowej terapii

Leki stosowane w ramach standardowej terapii uwzględnione w modelu to antagoniści witaminy K, furosemid oraz digoksyna. Koszt dawki dobowej określono na podstawie obwieszczenia MZ z 24 czerwca 2014 roku<sup>28</sup> oraz danych o rocznej refundacji leków (marzec 2013 – luty 2014).<sup>29</sup> W odnalezionym polskim badaniu opisowym (N=49) wszyscy pacjenci z CTEPH nieoperowani stosowali antagonistę witaminy K. Badanie jest z 2001 roku tym samym w celu uzyskania informacji o aktualnej praktyce klinicznej poproszono o opinię ekspertów klinicznych (Tab. 13). Otrzymano odpowiedź na ankietę z

[Redacted text block]

**Tab. 13**

**Dawka oraz odsetek chorych z CTEPH stosujących antagonistów witaminy K, furosemid i digoksynę na podstawie opinii eksperta klinicznego.<sup>2423</sup>**

Lek	Odsetek pacjentów stosujących leczenie	Dawka dobową [mg]†
Antagonista witaminy K		4
Furosemid		80
Digoksyna		0,125



**Tab. 14**

**Koszt dawki dobowej antagonistów witaminy K, furosemidu, digoksyny na podstawie obwieszczenia MZ z 24 czerwca 2014.**<sup>28</sup>

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Udział w sprzedaży DDD*	Koszt mg NFZ [zł]	Koszt mg wspólna [zł]
<b>Antagonista witaminy K</b>								
Acenocumarol WZF, tabl, 4 mg	60 tabl.	5909990055715	11,86	11,86	5,12	0,619402929	0,028083	0,049417
Warfin, tabl, 3 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622368	17,4	9,88	11,79	0,098641297	0,018700	0,058000
Warfin, tabl, 5 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622382	27,52	16,47	18,16	0,281955774	0,018720	0,055040
Średnia ważona udziałem w sprzedaży od marca 2013 do lutego 2014							0,024518	0,051849
<b>Furosemid</b>								
Furosemidum Polfarmex, tabl, 40 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990223794	3,61	3,61	3,2	-	0,000342	0,003008
Furosemidum Polpharma, tabl, 40 mg	30 szt.	5909990135028	3,61	3,61	3,2	-	0,000342	0,003008
Średnia							0,000342	0,003008
<b>Digoksyna</b>								
Digoxin Teva, tabl, 100 µg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990012114	1,28	0,74	1,28	0,704731914	0,000000	0,426667
Digoxin Teva, tabl, 250 µg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)	5909990221516	1,86	1,86	1,86	0,149473226	0,000000	0,248000
Digoxin WZF, tabl, 250 µg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990037711	2,95	1,86	2,95	0,14579486	0,000000	0,393333
Średnia ważona udziałem w sprzedaży od marca 2013 do lutego 2014							0,000000	0,395101

\* w okresie marzec 2013- luty 2014;<sup>29</sup> DDD wg strony WHO: warfaryna – 7,5 mg, acenokumarol-5 mg, furosemid-40 mg, digoksyna 0,25 mg<sup>23</sup>

### 2.6.7.3 Koszty rozpoczęcia terapii

Uznano, że rozpoczęcie terapii wiąże się z kosztem porady ambulatoryjnej u specjalisty. Koszt takiej porady zamieszczono w Tab. 15. Zleceniodawca wnioskuję o refundację riocyguatu w ramach programu lekowego tym samym koszt porady oszacowano na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ dla programów lekowych.<sup>30</sup> Koszty diagnostyki obejmowane są ryczałtem rocznym, które są rozliczane łącznie z kosztami monitorowania w programie (patrz Rozdział 2.6.7.4).

Koszt rozpoczęcia terapii standardowej to koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni kardiologicznej (patrz Tab. 16).

**Tab. 15**  
**Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego.<sup>30</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	punkt	2	104,00

\* 1 punkt = 52 zł

**Tab. 16**  
**Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni kardiologicznej.<sup>31</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	punkt	3,5	31,22

\* 1 punkt = 8,92 zł w poradni kardiologicznej (patrz Tab. 17)

**Tab. 17**  
**Wycena punktu w poradni kardiologicznej dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.<sup>36</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	9,20
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	8,90
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Im. M. Kopernika w Łodzi	8,50
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10,00
Pomorski	Nadmorskie Centrum Medyczne	8,01
Świętokrzyski	Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej	8,85
Wielkopolski	Poznański Ośrodek Specjalistyczny Usług Medycznych	9,00
Średnia		8,92

### 2.6.7.4 Koszty leczenia choroby w kolejnych cyklach

#### *Koszty hospitalizacji*

Koszt hospitalizacji określono na podstawie JGP. Nie odnaleziono kodu ICD-10 I27.2 obejmującego wtórne nadciśnienie płucne. Założono, że koszty leczenia będą takie same jak dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (kod ICD-10 I27.0) hospitalizowanych w ramach grupy D53. Średni koszt hospitalizacji w 2013 roku

wyniósł 6 424,54 zł. Koszt hospitalizacji dla grupy D53 wg zarządzenia to 4 888 zł.<sup>32</sup> Ze względu na możliwość wystąpienia dłuższej hospitalizacji oraz badań dodatkowych nie ujętych grupą średni koszt w 2013 był większy niż koszt standardowej hospitalizacji określony zarządzeniem (Tab. 19). Do modelu wstawiono wartość ze statystyki JGP jako lepiej odzwierciedlające realne koszty hospitalizacji w ramach tej grupy.

Częstość hospitalizacji określono na podstawie opinii eksperta klinicznego. Zgodnie z opinią eksperta pacjent z CTEPH odbywa [REDACTED] (Tab. 18).<sup>24</sup> Założono, że stosowane leczenie nie wpływa na częstość hospitalizacji.

**Tab. 18**

**Częstość hospitalizacji pacjentów z CTEPH na podstawie opinii eksperta klinicznego.<sup>24</sup>**

Częstość hospitalizacji z powodu CTEPH na cykl (4 miesiące)	Źródło danych
[REDACTED]	Opinia eksperta klinicznego

**Tab. 19**

**Koszt hospitalizacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym.<sup>33</sup>**

Kod Jednorodnej Grupy Pacjentów	Wycena punktowa hospitalizacji	Koszt zgodnie z zarządzeniem [zł]*	Średni koszt hospitalizacji w 2013 [zł]†
D53	94	4 888,00	6424,54

\* 1 punkt = 52 zł; † wartość przyjęta w modelu

*Koszt porady u lekarza POZ*

Zgodnie z opinią eksperta pacjent z CTEPH odbywa średnio 8 porad rocznie u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).<sup>24</sup> Ze względu na sposób finansowania podstawowej opieki zdrowotnej, liczba odbywanych porad przez pojedynczych pacjentów nie wpływa bezpośrednio na wydatki NFZ na podstawową opiekę medyczną. Tym samym pominięto ten koszt. *Koszty monitorowania przebiegu choroby*

Koszt monitorowania choroby w ramach programu lekowego finansowany jest poprzez ryczałt roczny korygowany o czas przebywania w programie. Nie jest obecnie znana wycena tego świadczenia dla programu lekowego wnioskowanego przez zleceniodawcę. Założono, że [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowany koszt monitorowania na cykl zamieszczono w Tab. 20. Koszt ten przypisano dla pacjentów stosujących riocyguat.

**Tab. 20**

[REDACTED]

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

\* 1 punkt = 52 zł

Koszt monitorowania przebiegu leczenia u pacjentów stosujących standardowe leczenie oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego.<sup>24</sup> Zgodnie z opinią eksperta klinicznego pacjent odbywa rocznie średnio [REDAKTOWANO] u specjalisty z powodu CTEPH (Tab. 21). Założono, że będzie to świadczenie 1-ego typu lub 2-ego. Porady te mogą się odbywać w ramach poradni kardiologicznej lub poradni gruźlicy i chorób płuc. Ze względu na brak danych o udziale poszczególnych świadczeń i poradni w leczeniu pacjentów z CTEPH założono brak różnic w udziałach. Oszacowanie kosztu porady w ramach monitorowania leczenia zamieszczono w Tab. 22.

**Tab. 21**

**Częstość porad u specjalisty z powodu CTEPH na podstawie opinii eksperta klinicznego.<sup>24</sup>**

Częstość porad u specjalisty wynikająca z CTEPH w cyklu (4 miesiące)	Źródło danych
[REDAKTOWANO]	Opinia eksperta klinicznego

**Tab. 22**

**Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni kardiologicznej.<sup>31</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	punkt	3,5	31,22
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	punkt	7	62,44
Średni koszt porady				46,83

\* 1 punkt = 8,92 zł w poradni kardiologicznej (patrz Tab. 17)

*Koszt porad udzielanych w celu wydania recepty na leki z programu*

Założono, że wydanie recepty na riocyguat odbywa się w ramach porady ambulatoryjnej w programie z częstością raz na kwartał. Koszt porady oszacowano w Tab. 15.

Założono, że przepisanie leków standardowej terapii odbywa się w ramach porady u specjalisty odbywanej również [REDAKTOWANO], podczas której monitorowany jest przebieg choroby (patrz kolejny podrozdział). [REDAKTOWANO]

#### **2.6.7.5 Tlenoterapia domowa**

Tlenoterapia domowa jest finansowana jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie. Koszt osobodnia terapii oszacowano na ok. 11,56 zł (Tab. 23). W celu określenia średniego kosztu tlenoterapii na pacjenta w cyklu należało określić odsetek pacjentów korzystających z tlenoterapii. Ze względu na brak polskich danych zasięgnięto opinii eksperta klinicznego (Tab. 24).<sup>24</sup>

**Tab. 23**

**Koszt osobodnia tlenoterapii w warunkach domowych.<sup>35</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.10.00.0000006	tlenoterapia w warunkach domowych	punkt	1	11,56

\* 1 punkt = 11,56 zł (patrz Tab. 25)

**Tab. 24**

**Odsetek pacjentów korzystających z tlenoterapii wg opinii eksperta klinicznego w zależności od klasy czynnościowej.<sup>24</sup>**

Klasa czynnościowa	Odsetek pacjentów stosujących tlenoterapię*
WHO FC II	
WHO FC III	
WHO FC IV	

\* na podstawie opinii eksperta klinicznego

**Tab. 25**

**Wycena punktu w tlenoterapii domowej na podstawie 7 losowo wybranych ośrodków.<sup>36</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	11
Lubuski	105 Szpital Wojskowy z Przychodnią Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Żarach	12
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	11
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	12
Pomorski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Im. Janusza Korczaka	12
Świętokrzyski	Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu	11
Wielkopolski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie	11,9
Średnia		11,56

**2.6.7.6 Koszty działań niepożądanych**

W modelu uwzględniono następujące działania niepożądane: nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby, niedociśnienie i reakcja w miejscu infuzji. Wszystkie analizowane leki podawane są doustnie, tym samym nie analizowano wystąpienia reakcji w miejscu podania. Nie szacowano kosztów leczenia nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby ze względu na brak takiego zdarzenia w grupie stosującej riocyguat.

*Niedociśnienie*

Założono, że niedociśnienie nie generuje dodatkowych kosztów, gdyż nie wymaga dodatkowych nakładów (dodatkowych porad) w celu rozwiązania problemu zdrowotnego.

## 2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

## 2.8 Walidacja modelu

### 2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### 2.8.2 Walidacja konwergencji

Zgodnie z przedstawionym opisem autorów modelu model dla CTEPH powstał na podstawie modelu ekonomicznego dla tętniczego nadciśnienia płucnego.

Nie odnaleziono innych modeli ekonomicznych wykorzystanych do oceny efektywności kosztowej riocyguatu. Abstrakt konferencyjny przedstawia analizę wykonaną na podstawie modelu przekazanego przez zleceniodawcę.<sup>37</sup>

### 2.8.3 Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną przeprowadzono na podstawie danych o przeżyciu pacjentów w okresie 5-letnim. Wyniki modelu porównano z przeżyciem rejestrowanym w badaniach obserwacyjnych (patrz Tab. 26). Wynik uzyskany w modelu zbliżony jest do wyniku raportowanego w największym uwzględnionym badaniu obserwacyjnym podającym przeżycie 5-letnie (N=148). Należy mieć na uwadze, że odsetek pacjentów w Polsce z resztkowym/nawrotowym CTEPH po endarterektomii nie jest duży. Zgodnie z danymi w Polsce od 2009 do 2013 wykonano tylko 70 endarterektomii płucnych<sup>27</sup> a tylko u niewielkiego odsetka pacjentów występuje nawrót lub resztkowe CTEPH.

**Tab. 26**

**Przeżycie 5-letnie w badaniach obserwacyjnych i w modelu.**

Badanie, kraj, lata	N	Lek stosowany lub odsetek pacjentów stosujących te leki dla PAH	Przeżycie 5-letnie
Wyniki modelu			
Terapia standardowa	-	Terapia standardowa	
Riocyguat	-	Riocyguat	

Badanie, kraj, lata	N	Lek stosowany lub odsetek pacjentów stosujących te leki dla PAH	Przeżycie 5-letnie
<b>Badania obserwacyjne w populacji z nieoperowalnym CTEPH</b>			
Skoro-Sajer 2007 <sup>8</sup> (Austria, 1999–2005)	25	Treprostynil	53%
Seyfarth 2010 <sup>9</sup> (Niemcy, BD)	50	Tak	88%
Saouti 2009 <sup>12</sup> (Holandia, 1999–2008)	84	BD	68%
Condliffe 2008 <sup>14</sup> (UK, 2001–2006)	148	70-90%	53%
Treacy 2010 <sup>16</sup> (UK, 2001–2009)	88	Tak	60%
<b>Badania obserwacyjne w populacji z resztkowym/nawrotowym CTEPH po wcześniejszej endarterektomii</b>			
Condliffe 2008 <sup>14</sup> (UK, 2001–2006)	70	18%	94%
Treacy 2010 <sup>16</sup> (UK, 2001–2009)	21	100%	100%
Freed 2011 <sup>18</sup> (UK, 1997–2007)	96	25%	90%

## 2.9 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości starano się zbadać wpływ zmian wartości wejściowych, gdy zaszła jedna z poniżej opisanych sytuacji:

- wyznaczenie wartości posiadały znaczne ograniczenia a przewidywany wpływ tego parametru na wartość ICUR jest znaczący;
- odnaleziono inne zestawy danych, które mogą pozwolić na wykonanie analizy porównawczej.

W Tab. 27 zamieszczono informację o planowanych scenariuszach analizy wrażliwości wraz z określeniem zmienianych danych wejściowych oraz uzasadnieniem.

Zrezygnowano z analizy wrażliwości obejmującej liczbę hospitalizacji, ze względu na brak różnic pomiędzy interwencjami w częstości hospitalizacji. Zrezygnowano również z wykonywania analizy wrażliwości dla kosztu monitorowania, gdyż prawdopodobieństwo różnicy między realnym kosztem a przyjętym kosztem na potrzeby analizy wydaje się być niewielkie. Ponadto wyniki scenariusza podstawowego wskazywały relatywnie mały udział tych kosztów w koszcie całkowitym.

**Tab. 27**  
**Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.**

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie analizy wrażliwości
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów 3,5% dla efektów	- 5% dla kosztów i efektów - 0% dla kosztów i efektów - 5% dla kosztów i 0% dla efektów	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Horyzont analizy	30 lat (dożywotni)	20 lat	Ocena wpływu zmiany horyzontu czasowego na wyniki analizy.
Ryzyko zgonu w cyklu dla pacjentów na standardowej terapii z WHO FC III i IV	4,47%, średni wiek kohorty ok. 58,96 lat	7,95% (oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji Lewczuk 2001), średni wiek kohorty 55,2 lata <sup>17</sup>	Brak nowych badań oceniających śmiertelność u pacjentów z nieoperowalnym CTEPH stosujących standardową terapię (bez leków stosowanych w PAH). Wprowadzono dane z polskiego badania Lewczuk 2001, <sup>17</sup> w którym pacjenci nie stosowali leków z PAH.
Zestaw użyteczności	Wartości na podstawie badania CHEST-1 (Tab. 28)	Wartości użyteczności z publikacji Keogh 2007 <sup>38</sup> i Kirsch 2000 <sup>39</sup> (Tab. 28)	Przeprowadzono analizy wrażliwości ze zmianą zestawu wartości użyteczności w celu określenia wiarygodności wykorzystanego zestawu w scenariuszu podstawowym oraz wpływu wartości użyteczności na wyniki analizy. Nie zidentyfikowano żadnych innych zestawów użyteczności wyznaczonych dla CTEPH, z tego względu poszukiwano zestawów dla PAH. Zdecydowano o identyfikacji najbardziej wiarygodnych zestawów w PAH na podstawie raportu NICE. Zidentyfikowane zestawy znalazły się w tabeli 37 raportu NICE <sup>40</sup> Nie uwzględniono w analizie wrażliwości zestawu Highland 2003 <sup>41</sup> ze względu na relatywnie niską wiarygodność metody wyznaczenia wartości (opinia ekspertów przygotowujących raport dla NICE).
Koszt riocyguatu (dawki dobowej) [zł]			Oszacowanie wpływu kosztu zmniejszenia i zwiększenia ceny zbytu netto opakowań o 5% (zgodnie z prośbą zleceniodawcy analizy).
Koszt hospitalizacji	Koszt hospitalizacji: 6 424,54 zł	Koszt hospitalizacji: 4 888 zł	W scenariuszu podstawowym przyjęto koszt hospitalizacji za raportowanym w statystyce JGP z 2013. Ze względu na możliwość innej średniej dla pacjentów z CTEPH niż u pozostałych pacjentów hospitalizowanych w ramach tych grup podjęto decyzję o sprawdzeniu stałości wyników
Ryzyko zgonu dla pacjentów stosujących riocyguat	Iloraz szans riocyguat vs placebo: 0,33	Iloraz szans riocyguat vs placebo: 1	Ze względu na brak istotności statystycznej, tj. nieudowodnioną skuteczność w redukcji ryzyka zgonu we włączonym do analizy badaniu randomizowanym podjęto decyzję o sprawdzeniu wyników analizy przy przyjęciu założenia o braku wpływu leczenia na przeżycie. Założenie to analizowane w ramach analizy wrażliwości jest założeniem bardzo konserwatywnym.



**Tab. 28**

**Porównanie zestawów użyteczności w scenariuszu podstawowym i w analizie wrażliwości.**

	Zestaw użyteczności			
	CHEST-1 (sc. podstawowy) <sup>5</sup>	Keogh 2007 <sup>38</sup>	Kirsch 2000 (2-letni horyzont) <sup>39</sup>	Kirsch 2000 (10-letni horyzont) <sup>39</sup>
<b>Wartości</b>				
WHO FC II		0,67	0,782	0,765
WHO FC III		0,60	0,553	0,509
WHO FC IV		0,52	0,371	0,284
<b>Metodyka</b>				
Metoda wyznaczenia	EQ-5D	Na podstawie SF-36	TTO	TTO
N	261	177	64	64
Populacja	Chorzy na CTEPH, pacjenci stosujący riocyguat lub placebo	Chorzy na PAH, pacjenci stosujący bozentan	Populacja ogólna	Populacja ogólna

### 3 WYNIKI

#### 3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego zestawiono w Tab. 29. W Tab. 30 zamieszczono oszacowania progowej ceny zbytu netto opakowań.

**Tab. 29**  
**Wyniki scenariusza podstawowego.**

	Riocyguat	Standardowa terapia	Różnica
<b>Perspektywa NFZ</b>			
QALY			
Koszt riocyguatu [zł]			
Koszt leków w standardowej terapii [zł]			
Koszt tlenoterapii [zł]			
Koszt rozpoczęcia terapii [zł]			
Koszt monitorowania terapii [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
<b>Perspektywa wspólna</b>			
QALY			
Koszt riocyguatu [zł]			
Koszt leków w standardowej terapii [zł]			
Koszt tlenoterapii [zł]			
Koszt rozpoczęcia terapii [zł]			
Koszt monitorowania terapii [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

**Tab. 30**  
**Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.**

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Opakowanie 42 tabletki		

#### 3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 32 dla perspektywy NFZ i w Tab. 33 dla perspektywy wspólnej. Porównanie wyników analizy wrażliwości z wynikami scenariusza podstawowego zawiera Tab. 31.

**Tab. 31**  
**Porównanie wartości ICUR analiz wrażliwości ze scenariuszem podstawowym.**

Scenariusz analizy wrażliwości	Zmiana względem scenariusza podstawowego*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów: 5%	11,8%	11,8%
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów: 0%	-10,8%	-10,8%
Stopa dyskontowa dla kosztów 5% i efektów 0%	-24,9%	-24,9%
Horyzont analizy: 20 lat	1,7%	1,7%

Scenariusz analizy wrażliwości	Zmiana względem scenariusza podstawowego*	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie publikacji Lewczuk 2001	-19,0%	-19,0%
Zestaw użyteczności z publikacji Keogh 2007	6,4%	6,4%
Zestaw użyteczności z publikacji Kirsch 2001 (ocena 2-letnia)	-10,9%	-10,9%
Zestaw użyteczności z publikacji Kirsch 2001 (ocena 10-letnia)	-9,3%	-9,3%
Cena zbytu netto opakowań preparatu Adempas® zwiększona o 5%	4,7%	4,7%
Cena zbytu netto opakowań preparatu Adempas® zmniejszona o 5%	-4,7%	-4,7%
Zmiana kosztu hospitalizacji	-0,5%	-0,5%
Brak wpływu leków (riocyguatu) na ryzyko zgonu	29,3%	29,3%

\* kolorem zielonym oznaczono zmniejszenie wartości ICUR, natomiast kolorem czerwonym zwiększenie wartości ICUR względem scenariusza podstawowego

**Tab. 32**  
**Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ.**

	Riocyguat	Standardowa terapia	Różnica
<b>Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów: 5%</b>			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów: 0%</b>			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Stopa dyskontowa dla kosztów 5% i efektów 0%</b>			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Horyzont analizy: 20 lat</b>			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie publikacji Lewczuk 2001</b>			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Zestaw użyteczności z publikacji Keogh 2007</b>			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Zestaw użyteczności z publikacji Kirsch 2001 (ocena 2-letnia)</b>			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Zestaw użyteczności z publikacji Kirsch 2001 (ocena 10-letnia)</b>			

	Riocyguat	Standardowa terapia	Różnica
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Cena zbytu netto opakowań preparatu Adempas® zwiększona o 5%</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Cena zbytu netto opakowań preparatu Adempas® zmniejszona o 5%</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Zmiana kosztu hospitalizacji</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Brak wpływu leków (riocyguatu) na ryzyko zgonu</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			

**Tab. 33**  
**Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna.**

	Riocyguat	Standardowa terapia	Różnica
<b>Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów: 5%</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów: 0%</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Stopa dyskontowa dla kosztów 5% i efektów 0%</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Horyzont analizy: 20 lat</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie publikacji Lewczuk 2001</b>			
<b>QALY</b>			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
<b>Zestaw użyteczności z publikacji Keogh 2007</b>			
<b>QALY</b>			

	Riocyguat	Standardowa terapia	Różnica
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
Zestaw użyteczności z publikacji Kirsch 2001 (ocena 2-letnia)			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
Zestaw użyteczności z publikacji Kirsch 2001 (ocena 10-letnia)			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
Cena zbytu netto opakowań preparatu Adempas® zwiększona o 5%			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
Cena zbytu netto opakowań preparatu Adempas® zmniejszona o 5%			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
Zmiana kosztu hospitalizacji			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			
Brak wpływu leków (riocyguatu) na ryzyko zgonu			
QALY			
Koszt całkowity [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Cena progowa opak. [zł]			

## 4 OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej był brak niektórych danych (np. brak publikacji opisujących zużycie zasobów w populacji polskiej, brak danych w długim horyzoncie czasowym), co w głównej mierze wynika z małej zapadalności na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH). Zapadalność kwalifikuje CTEPH do chorób sierocych (Numer ORPHA 70591), dla których zbieranie danych wejściowych do modelu jest utrudnione.<sup>42</sup> Podobne problemy braku danych obserwowane są w analizach ekonomicznych dla tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH), co opisano w przeglądzie NIHR (*The National Institute for Health Research*).<sup>43</sup>

Brak danych do modelu dotyczył również prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej w długim horyzoncie czasowym, co wymusiło zastosowania ekstrapolacji danych. W celu ekstrapolacji do posiadanych danych dopasowywano krzywe o rozkładzie logarytmicznie normalnym, wykładniczym, Weibulla, logistycznie normalnym, z których po ocenie wizualnej oraz metodą statystyczną (Kryterium informacyjne Akaikego/AIC oraz Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza/BIC) wybrano krzywą logarytmicznie normalną. Podejście to jest akceptowane, m.in. przez NICE w przypadku braku wiarygodnych danych dla długiego horyzontu czasowego.

Dodatkowo utrudnione było oszacowanie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów stosujących standardową terapię. Badania oceniające prawdopodobieństwo zgonu pacjentów nie leczonych lekami stosowanymi w PAH to badania sprzed kilkunastu lat raportujące wysokie współczynniki śmiertelności. Należy się spodziewać, że obecna opieka medyczna nad chorymi pozwoliła zmniejszyć śmiertelność w tej grupie chorych. Tym samym śmiertelność wyznaczono na podstawie średniej z wszystkich odnalezionych badań. Należy zauważyć, że wśród uwzględnionych badań występuje polskie badanie<sup>17</sup> wskazujące na większą śmiertelność pacjentów leczonych terapią standardową niż przyjęta w scenariuszu podstawowym.

Stosowanie riocyguatu wiąże się z podobnymi wymaganiami monitorowania leczenia jak w PAH, stąd też monitorowaniu leczenia CTEPH przypisano koszt monitorowania wycenionego w programie lekowym dla tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dane o zużyciu pochodziły z ankiety z jednego ośrodka zajmującego się leczeniem pacjentów z CTEPH. Na podstawie zużycia oszacowano koszty leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

## 5 DYSKUSJA

### 5.1 Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Zgodnie z informacją od autorów modelu, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Tym samym można uznać, że przyjęta budowa modelu dobrze odzwierciedla przebieg choroby pacjentów z CTEPH.

Koszty i efekty zdrowotne szacowano w horyzoncie dożywotnym (tj. 30 lat) ze względu na wpływ leczenia na progresję choroby oraz przewlekły charakter schorzenia. Analizę wykonano z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjenta i płatnika). W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ skrócenia horyzontu czasowego do 20 lat.

Leczenie riocyguatem porównano ze standardową terapią. Nie wykonano porównania z bozentanem i syldenafitem ze względu na brak rejestracji wskazania leczenia CTEPH tymi lekami a także brak refundacji tych substancji dla pacjentów z CTEPH. Koszt nabycia bozentanu i syldenafilu jest wysoki, co skutkuje małym prawdopodobieństwem stosowania tych leków u pacjentów z CTEPH przy braku refundacji tych leków.. Dodatkowo nie odnaleziono wiarygodnych danych dla syldenafilu dla głównych parametrów modelu, tj. prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej i ryzyka zgonu. W toku przeglądu systematycznego analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie randomizowane z bardzo małą populacją badaną (N=19).<sup>46</sup> Oszacowania na podstawie tak małej populacji były mało precyzyjne a tym samym mało wiarygodne.

[REDACTED]

Zgodnie z ChPL preparatu Adempas® leczenie riocyguatem może być rozpoczęte u pacjentów z WHO FC II lub III.<sup>45</sup> Charakterystykę populacji wejściowej do modelu określono na podstawie badania CHEST-1. Powodem jest brak opublikowanych danych dla polskich pacjentów pozwalających na określenie odsetka pacjentów z WHO FC II, III, a także średniego wieku. Skutkiem jest określenie skuteczności i charakterystyki populacji wejściowej na podstawie tego samego badania klinicznego.

Skuteczność leczenia dla standardowej terapii określono na podstawie badania CHEST-1. Skuteczność riocyguatu określono poprzez iloraz szans względem standardowej terapii. Źródłem danych dla riocyguatu było badanie CHEST-1. Badanie randomizowane zostało odnalezione w toku przeglądu systematycznego analizy klinicznej.<sup>46</sup>

Nie analizowano dodatkowej utraty użyteczności po wystąpieniu działań niepożądanych. Dane o użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CTEPH pochodziły z badania klinicznego riocyguatu - od wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu bez względu czy doświadczali działań niepożądanych czy też nie. Tym samym występowanie działań niepożądanych u pacjentów stosujących riocyguat jest uwzględnione w wartościach użyteczności dla stanów z modelu.

## 5.2 Wyniki

### *Porównanie ze standardową terapią*

Wartość ICUR względem standardowej terapii z perspektywy NFZ wyniosła ██████ zł/QALY, tym samym przekroczyła próg efektywności kosztowej określony ustawą. Wysoka wartość ICUR jest wynikiem dużych kosztów riocyguatu w porównaniu z kosztami leków stosowanych w ramach standardowej terapii. Zgodnie z wynikami analizy średni koszt riocyguatu dla pacjenta w horyzoncie czasowym analizy to ok. ██████ ██████<sup>b</sup> podczas gdy koszt standardowej terapii to ok. 201 zł. Duże koszty leków wynikają z konieczności przewlekłego stosowania terapii a także małej populacji chorych. Riocyguat zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) uzyskał status leku sierocego.<sup>47</sup> Koszty leków stosowanych w chorobach sierocych są duże ze względu na dużo mniejszą populację docelową przy zbliżonych kosztach ponoszonych na badania i wprowadzenie leku na rynek w porównaniu z powszechnie stosowanymi lekami. Z tego względu jest kwestionowana ocena efektywności kosztowej leków stosowanych w chorobach sierocych na podstawie progów dla chorób powszechnie występujących.<sup>48</sup> Zaadresowane to było m.in. w Zarządzeniu nr 8/2008/DGL Prezesa NFZ z dnia 29.01.2008 roku, gdzie zamieszczono zapis „W przypadku programów zdrowotnych i programów dotyczących chorób ultrazadkich (przypis autorów: chorobowość  $\leq 1: 50\ 000$  mieszkańców<sup>49</sup>), Prezes Funduszu może odstąpić od oceny opłacalności technologii medycznej.”<sup>50</sup> Trudność oceny leków pod kątem ich finansowania przez płatnika dostrzeżono także w Ministerstwie Zdrowia, czego konsekwencją było powołanie przez Ministra Zdrowia (MZ) specjalnego zespołu do spraw chorób rzadkich, który ma charakter opiniodawczo-doradczy.<sup>51</sup>

Należy podkreślić, że riocyguat jest pierwszym lekiem zarejestrowany we wskazaniu leczenia pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub resztkowym/nawrotowym CTEPH po endarterektomii. Jego mechanizm działania poprawia parametry wysiłkowe, hemodynamiczne, jakość życia a przede wszystkim wpływa na poprawę stanu zdrowia

---

<sup>b</sup> Podczas leczenia riocyguatem kontynuuje się stosowanie standardowej terapii



ocenianego klasą czynnościową wg WHO.<sup>46</sup> Zgodnie z danymi przeżycie pacjenta jest zależne od klasy czynnościowej (Tab. 5).

W horyzoncie czasowym analizy uzyskano dla chorego średnio dodatkowo ok. 1,9 lat życia względem terapii standardowej. Średni czas życia pacjenta z populacji wejściowej do modelu na standardowej terapii to ok. 5,8 lat.<sup>c</sup> Tym samym zgodnie z wynikami modelu zastosowanie terapii riocyguatem w tej grupie chorych pozwala na wydłużenie życia o ok. 32%. Wpływ terapii riocyguatem na czas życia jest zauważalny mimo założenia braku wpływu leku na ryzyko zgonu (patrz analiza wrażliwości). Zgodnie z wynikami badania CHEST-1 w grupie stosujących riocyguat zaobserwowano mniejszą liczbę zgonów, jednak prawdopodobnie ze względu na małą populację oraz krótki horyzont czasowy badania nie uzyskano istotności statystycznej dla tego punktu końcowego: OR=0,33; 95%CI:0,05-2,02. Należy mieć na uwadze, że badanie CHEST-1 było projektowane pod kątem innego punktu końcowego. Uwzględnienie w metaanalizie dodatkowo populacji pacjentów z inną formą nadciśnienia tętniczego zwiększa precyzję wyniku wskazując na pozytywny efekt zmniejszania ryzyka zgonu: OR=0,36; 95%CI:0,11-1,21 (choć wciąż nieistotny statystycznie).<sup>46</sup>

W żadnym z wariantów analizy wrażliwości dla porównania ze standardową terapią nie stwierdzono ICUR o wartości poniżej progu. Największy wpływ na wartość ICUR spośród testowanych parametrów miało założenie o braku wpływu riocyguatu na ryzyko zgonu (+29%) oraz stopa dyskontowa (-25% do +12%).

Zmiana perspektywy analizy z NFZ na wspólną nie wpłynęła znacząco na wyniki analizy.

### **5.3 Wyniki innych analiz**

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono analizę kosztów-użyteczności przeprowadzoną przez zleceniodawcę dla Stanów Zjednoczonych.<sup>37</sup> Analizę przeprowadzono wykorzystując model przekazany przez zleceniodawcę. Dane o przebiegu choroby określono na podstawie danych z badania CHEST-1. Skuteczność porównywanych leków oceniono na podstawie opublikowanych badań. Riocyguat porównano z bozentanem. Oszacowany ICUR względem bozentanu w pierwszym roku leczenia wyniósł 100 tys. dolarów, natomiast w kolejnych latach terapia riocyguatem dominowała nad bozentanem.

Dodatkowo w toku niesystematycznego wyszukiwania<sup>d</sup> nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dla CTEPH. Tym samym zastosowany model jest pierwszą publikowaną próbą oceny efektywności kosztowej w leczeniu pacjentów z CTEPH. Uniemożliwiło to wykonanie analizy konwergencji z innymi opublikowanymi analizami.

---

<sup>c</sup> Dane z modelu dla scenariusza podstawowego

<sup>d</sup> Wyszukiwanie w bazie MEDLINE (PubMed) przy użyciu zapytań dla analiz ekonomicznych połączonych z zapytaniami dla CTEPH.

## **6 WNIOSKI**

Riocyguat jest pierwszym lekiem zarejestrowanym do leczenia nieoperowalnego CTEPH lub resztkowego/nawrotowego CTEPH po endarterektomii płucnej.

Terapia riocyguatem pozwala na znaczne zwiększenie przeżycia i jakości życia pacjentów względem standardowej terapii.

Koszt ICUR względem standardowej terapii przekroczył próg efektywności kosztowej określony ustawą.

## 7 ANEKS

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania riocyguatu w leczeniu CTEPH:

- MEDLINE (PubMed): do 21.05.2014,
- EMBASE (embase.com): do 21.05.2014,
- Cochrane Library: do 21.05.2014.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 34, Tab. 35, Tab. 36). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 7).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	chorzy na CTEPH
<i>Rodzaj interwencji:</i>	riocyguat
<i>Porównanie:</i>	standardowa terapia, bozentan, sylденаfil
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub abstrakty konferencyjne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

**Tab. 34**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 21.05.2014.**

1	Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	13
2	"Quality of Life"[Mesh]	114813
3	"Value of Life"[Mesh]	5367
4	"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	6669
5	"Models, Economic"[Mesh]	9902
6	"Markov Chains"[Mesh]	9408
7	"Monte Carlo Method"[Mesh]	19410
8	"Decision Trees"[Mesh]	8653
9	economic* [tw]	488980
10	cost* [tw]	441669
11	costing* [tw]	2789
12	costly [tw]	21075
13	costed [tw]	222
14	price* [tw]	23221
15	pricing* [tw]	3100
16	pharmacoeconomic* [tw]	2880
17	"quality of life" [tw]	189042
18	qol* [tw]	20273
19	hrqol* [tw]	7711
20	"Quality adjusted life year*" [tw]	2739
21	qaly* [tw]	5203
22	cba [tw]	24645
23	cea [tw]	16924
24	cua [tw]	850
25	utilit* [tw]	121174
26	markov* [tw]	16713
27	"monte carlo" [tw]	36841
28	"decision tree" [tw]	3473
29	"decision model" [tw]	1071
30	{#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29}	1128220
31	"riociguat" [Supplementary Concept]	37
32	BAY-63-2521	69
33	BAY 63-2521	69
34	adempas	64
35	{#31 or #32 or #33 or #34}	69
36	{#30 and #35}	4

**Tab. 35**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 21.05.2014.**

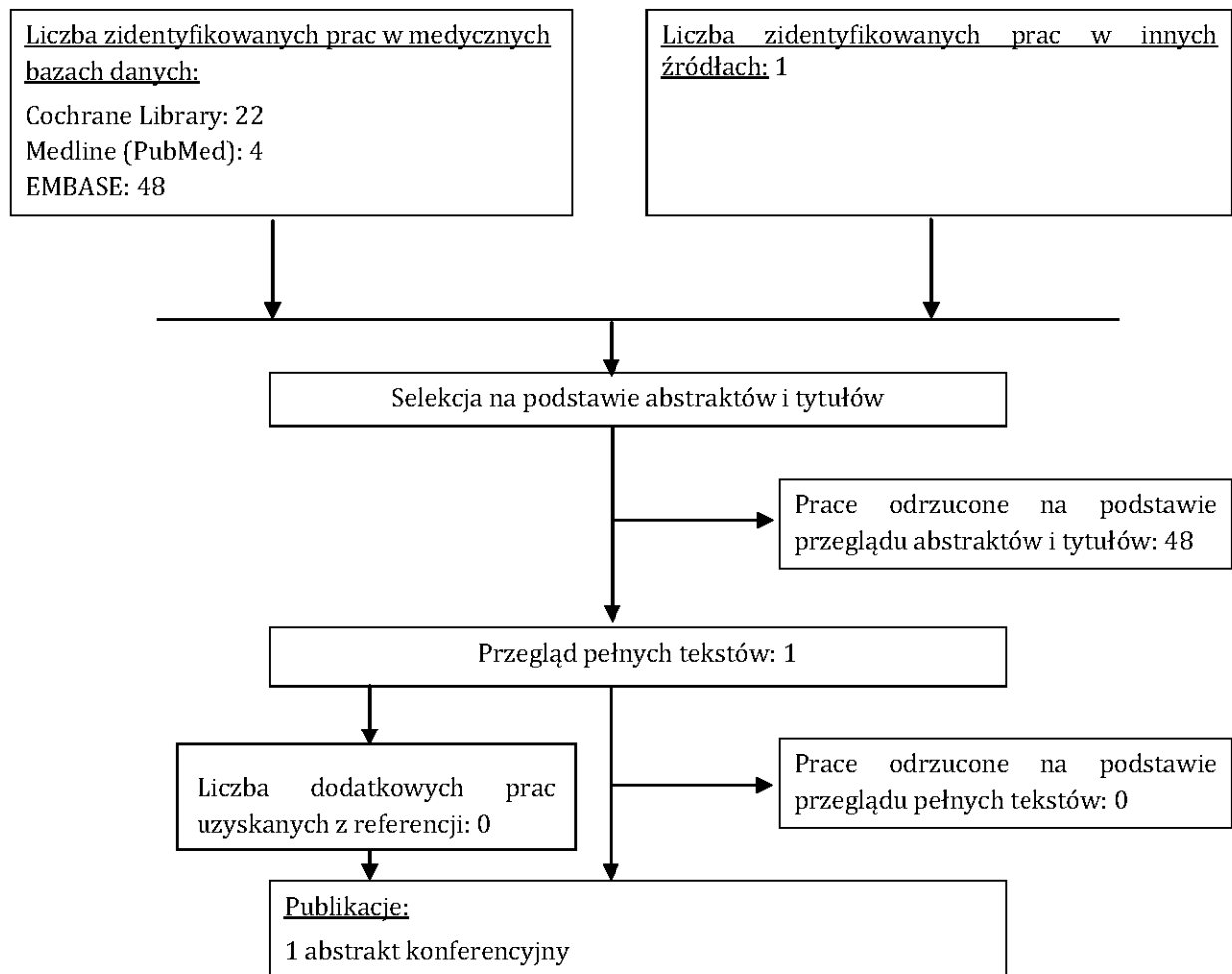
1	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	391447
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	257524
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	150
4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	11532
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	4671
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	140655
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	352645
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	23471
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5270
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	36135
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2611
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	172227
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	9696
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	10490
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	7963
16	cba:ab,ti AND [embase]/lim	8675
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	18986
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	573
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	131344
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	12017
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	19844
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	60293
23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1114812
24	'bay 63-2521':ab,ti AND [embase]/lim	25
25	'bay-63-2521':ab,ti AND [embase]/lim	25
26	riociguat:ab,ti AND [embase]/lim	106
27	adempas:ab,ti AND [embase]/lim	2
28	'riociguat'/exp OR 'riociguat' AND [embase]/lim	255
29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	255
30	#23 AND #29	48

**Tab. 36**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, na dzień 21.05.2014.**

1	riociguat:ti,ab,kw	21
2	adempas:ti,ab,kw	0
3	bay-63-2521:ti,ab,kw	6
4	bay 63-2521:ti,ab,kw	6
5	#1 or #2 or #3 or #4	22
	#5 in Cochrane Reviews	0
	#5 in Other Reviews	0
	#5 in Trials	22
	#5 in Methods Studies	0
	#5 in Economic Evaluations	0
	#5 in Technology Assessments	0

**Ryc. 7**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).**



## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z CTEPH występujących w modelu ekonomicznym:

- MEDLINE (PubMed): do 21.05.2014 (Tab. 37),
- Cochrane: do 21.05.2014 (Tab. 38).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■).

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim. Odrzucano publikacje bez abstraktów.

W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w formie pozwalającej na wprowadzenie do modelu. Dopuszczono kwalifikację publikacji zawierających ocenę jakości życia, jeśli możliwe było wiarygodne przekształcenie jakości życia na użyteczność.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie PRISMA (Ryc. 8). Publikacje włączone do analizy opisano w rozdziale 2.6.3, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 39.

**Tab. 37**

**Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 21.05.2014.**

1	short form 36 [tw]	6380
2	SF36 [tw]	764
3	EQ 5D [tw]	3004
4	EQ5D [tw]	185
5	EuroQoL [tw]	2226
6	EQ-5D-3L [tw]	55
7	health utilities index [tw]	535
8	HUI [tw]	733
9	quality of well being [tw]	289
10	QWB [tw]	168
11	visual analogue scale [tw]	13191
12	VAS [tw]	28813
13	Utility [tw]	117510



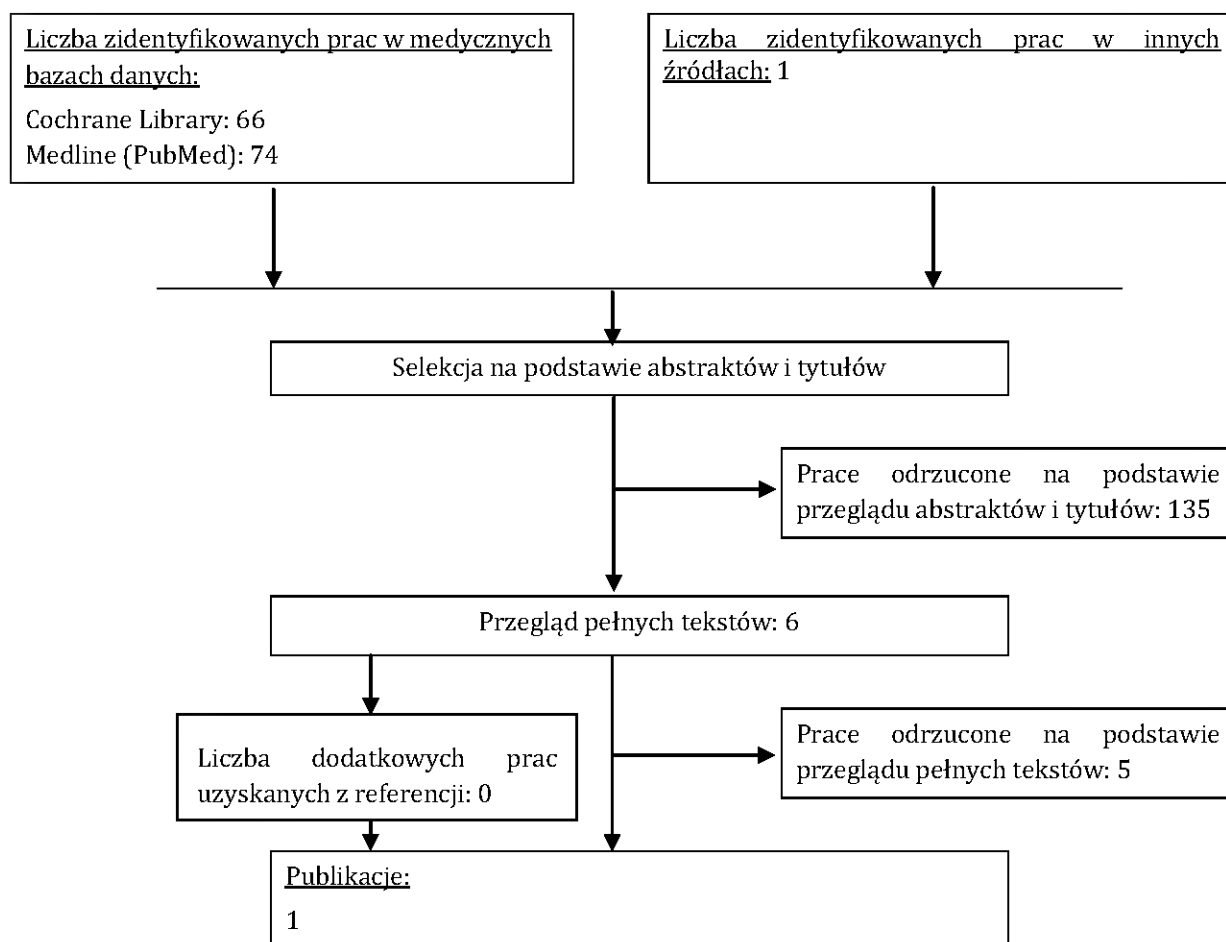
14	QALY [tw]	4257
15	Time trade-off [tw]	771
16	standard gamble [tw]	663
17	health status indicator [tw]	31
18	cost-utility [tw]	2505
19	quality of life [tw]	189042
20	"Quality of Life"[Mesh]	114813
21	{#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20}	339066
22	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	1121
23	CTEPH	438
24	thromboembolic pulmonary hypertension [tw]	982
25	{#22 or #23 or #24}	1193
26	{#21 and #25}	74

**Tab. 38**

**Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie Cochrane, na dzień 21.05.2014.**

1	chronic thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	61
2	thromboembolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	64
3	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
4	thrombo-embolic pulmonary hypertension:ti,ab,kw	3
5	CTEPH:ti,ab,kw	18
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	66
7	#6 in Cochrane Reviews	11
8	#6 in Other Reviews	3
9	#6 in Trials	50
10	#6 in Methods Studies	0
11	#6 in Technology Assessments	2
12	#6 in Economic Evaluations	0

**Ryc. 8**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego**  
**użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA).**



**Tab. 39**  
**Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów w ramach przeglądu**  
**użyteczności.**

Kod publikacji	Przyczyna odrzucenia
Nagel 2012 <sup>52</sup>	Brak wyników jakości życia w zależności od klasy czynnościowej.
Narayana Iyengar 2010 <sup>53</sup>	Brak wyników jakości życia w zależności od klasy czynnościowej.
Mereles 2006 <sup>54</sup>	Brak wyników jakości życia w zależności od klasy czynnościowej.
Halank 2013 <sup>44</sup>	Brak wyników jakości życia w zależności od klasy czynnościowej.
Roman 2013 <sup>55</sup>	Wyniki tylko dla klasy czynnościowej II i III. Wyniki w populacji mieszanej, tj. pacjenci z CTEPH stanowili 10,8% (17 pacjentów).

### **7.3 Formuły do wykorzystanych rozkładów<sup>22</sup>**

*Logarytmicznie normalny:  $S(t)=1-NORMDIST(LN(t), intercept, scale, true)$*

t- w dniach; punkt przecięcia z osią współrzędnych (intercept) oraz skala (scale) na podstawie analizy statystycznej danych z badania CHEST-1; prawda (true) oznacza, że funkcja jest skumulowana.

*Weibulla:  $S(t)=EXP(-EXP(-intercept*shape)*t^{shape})$*

t- w dniach; punkt przecięcia z osią współrzędnych (intercept); parametr kształtu (shape)

*Wykładniczy:  $S(t)=EXP(-EXP(-intercept)*t)$*

t- w dniach; punkt przecięcia z osią współrzędnych (intercept)

*Iloraz szans dla pierwszych 16 tygodni*

$OR=(pRio/(1-pRio))/(pPla/(1-pPla))$ , gdzie:

pRio – prawdopodobieństwo zmiany WHO FC w grupie stosujących riocyguat;

pPla – prawdopodobieństwo zmiany WHO FC w grupie placebo

*Prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej w grupie placebo na cykl na podstawie krzywej przeżycia zostało wyznaczone przy użyciu następującej formuły:*

$P(t)=1-S(t)/S(t-1)$ , gdzie

P(t) – prawdopodobieństwo w określonym czasie t;

S(t) – przeżycie w określonym czasie t

## 7.4 Tabele z parametrami do krzywych dla standardowej terapii<sup>22</sup>

**Tab. 40**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC II na WHO FC III/IV, badanie CHEST-1.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	30,623	33,061	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	30,740	33,178	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	31,154	33,591	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	29,389	30,608	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Tab. 41**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC III na WHO FC I/II, badanie CHEST-1.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	116,555	120,744	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	115,408	119,597	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	113,042	117,231	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	116,203	118,297	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Tab. 42**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC III na WHO FC IV, badanie CHEST-1.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	33,396	37,585	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	33,362	37,551	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Logarytmicznie normalny	32,995	37,184	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	31,411	33,505	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Tab. 43**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC IV na WHO FC I,II,III, badanie CHEST-1.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	9,898	7,284	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmicznie	9,668	7,054	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	9,529	6,915	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	8,174	6,868	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

## 7.5 Prawdopodobieństwo zmiany WHO FC w grupie leczonych riocyguatem<sup>22</sup>

Tab. 44

Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC II na WHO FC III/IV, badanie CHEST-1.

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	75,156	79,096	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	74,920	78,861	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	73,930	77,870	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	73,748	75,718	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

Ryc. 9

Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC II na WHO FC III/IV: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1.



**Tab. 45**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC III na WHO FCI/II, badanie CHEST-1.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	284,291	289,618	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	278,705	284,032	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	273,534	278,860	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	282,384	285,047	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Ryc. 10**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FCI/II: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1.**



**Tab. 46**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC III na WHO FCIV, badanie CHEST-1.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	49,152	54,479	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	49,119	54,446	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	48,656	53,983	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	47,822	50,485	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Ryc. 11**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FCIV: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1.**





**Tab. 47**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC IV na WHO FCI/II/III, badanie CHEST-1.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	24,771	24,663	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	23,314	23,206	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	22,953	22,845	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	23,325	23,271	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Ryc. 12**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC IV na WHO FCI/II/III: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1.**



**Tab. 48**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FC II na WHO FC III/IV, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	166,610	171,348	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	165,868	170,606	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	163,901	168,640	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	178,172	180,542	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Ryc. 13**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC II na WHO FC III/IV: na podstawie badania CHEST-2.**



**Tab. 49**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FC III na WHO FC I/II, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	180,951	185,173	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	177,169	181,391	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	174,583	178,805	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	189,581	191,692	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Ryc. 14**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FC I/II: na podstawie badania CHEST-2.**



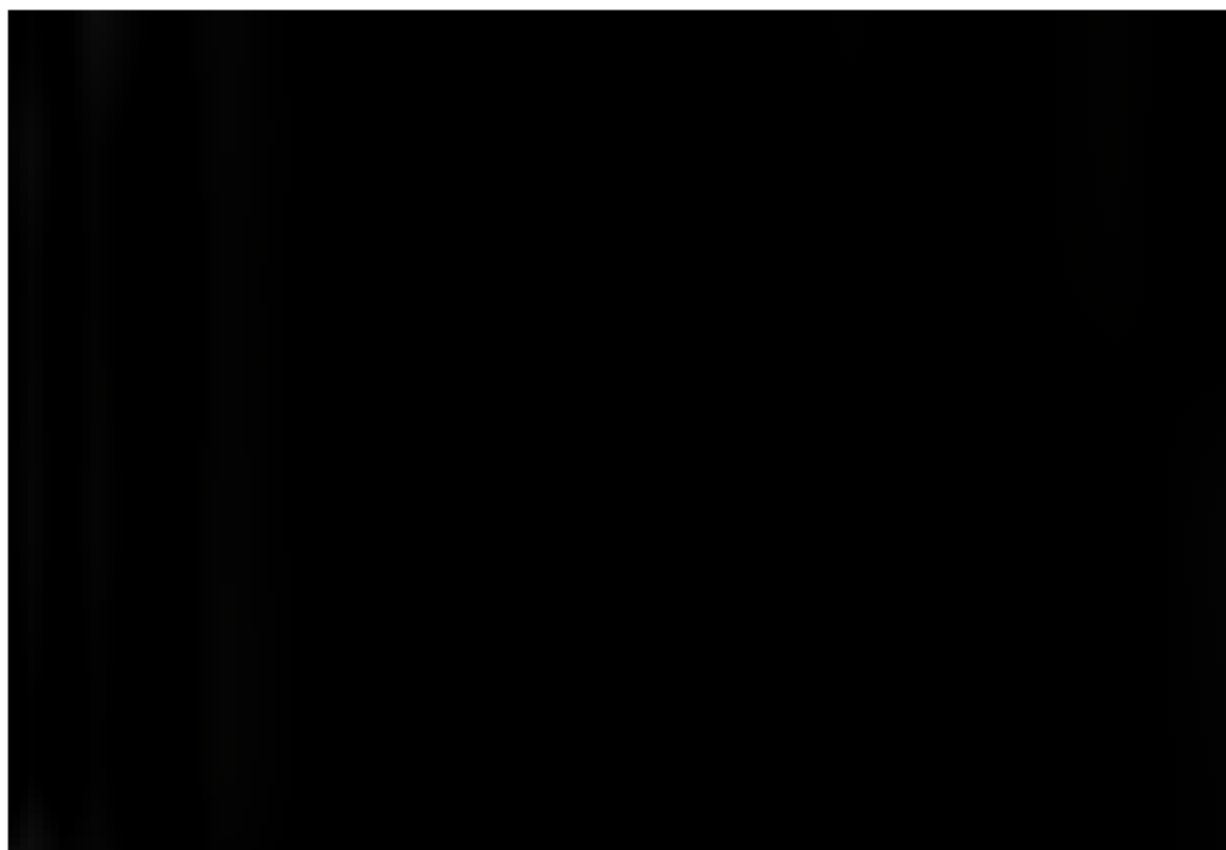
**Tab. 50**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FC III na WHO FC IV, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	53,992	58,214	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	53,871	58,093	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	53,142	57,364	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	54,524	56,634	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Ryc. 15**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FCIV: na podstawie badania CHEST-2.**



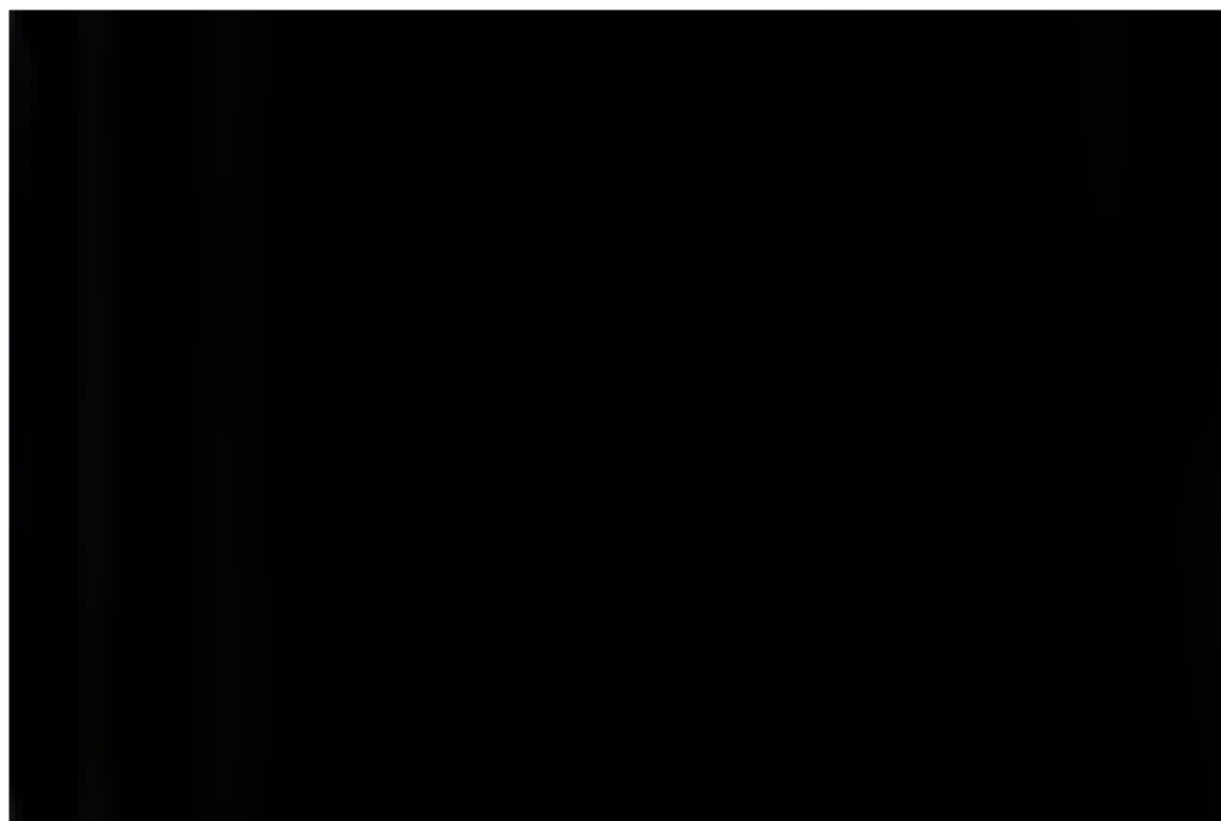
**Tab. 51**

**Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FCIV na WHO FCI/II/III, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat.**

Rozkład	AIC	BIC	Parametr	Wartość	Błąd standardowy
Weibulla	2,900	0,286	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		
Logistycznie logarytmiczny	3,241	0,627	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Logarytmicznie normalny	2,930	0,316	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
Wykładniczy	6,068	4,761	Intercept (punkt przecięcia z osią współrzędnych)		
			Scale (skala)		
			Skala dla krzywej Weibulla		
			Kształt dla krzywej Weibulla		

**Ryc. 16**

**Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC IV na WHO FCI/II/III: na podstawie badania CHEST-2.**



## **7.6 Wyniki ankiety zużycia zasobów**

### Ankieta dt. zużycia zasobów u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem tętniczym

---

*(dane niezbędne do modelu ekonomicznego)*



Dziękujemy za wypełnienie ankiety!

## 7.7 Zestawienie tabelaryczne wszystkich wartości wejściowych do modelu

**Tab. 52**  
Zestawienie tabelaryczne wartości wejściowych do modelu dla scenariusza podstawowego.

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość
Charakterystyka populacji wejściowej	Odsetek pacjentów z WHO FC II	32,6%
	Odsetek pacjentów z WHO FC III	67,4%
	Odsetek mężczyzn	34%
	Wiek	59 lat
Stopa dyskontowa	Koszty	5%
	Efekty	3,5%
Horyzont czasowy analizy	-	30 lat
Rozkład dla prawdopodobieństwa przejść	-	Logarytmicznie normalny
Prawdopodobieństwo przejść dla standardowej terapii dla pierwszych 16 tygodni	WHO FC II na WHO FC III	0,153
	WHO FC III na WHO FC II	0,290
	WHO FC III na WHO FC IV	0,052
	WHO FC IV na WHO FC III	0,569
Iloraz szans dla prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla porównania riocyguatu z placebo (standardowa terapia) dla pierwszych 16 tygodni	WHO FC II na WHO FC III	1,192
	WHO FC III na WHO FC II	3,593
	WHO FC III na WHO FC IV	0,732
	WHO FC IV na WHO FC III	2,217
Iloraz szans dla prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla porównania riocyguatu z placebo (standardowa terapia) po pierwszych 16 tygodni	-	OR w zależności od czasu na podstawie wyznaczonych krzywych dla riocyguatu i standardowej terapii (rozkład logarytmicznie normalny)
Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia	Riocyguat	7,5%
	Standardowa terapia (placebo)	5,7%
Prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby	Riocyguat	0%
	Standardowa terapia (placebo)	0%
Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia	Riocyguat	9,2
	Standardowa terapia (placebo)	0%
Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji w miejscu podania leku	Riocyguat /standardowa terapia (placebo)	0%
Koszt leczenia nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby	-	Nie szacowano
Koszt leczenia niedociśnienia	-	0 zł
Koszt leczenia reakcji w miejscu iniekcji	-	Nie szacowano
Dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych	-	0
Ryzyko zgonu w grupie stosującej standardową terapię	-	4,473%
Iloraz szans dla ryzyka zgonu	Między riocyguatem a standardową terapią (placebo)	0,33
Wiek kohorty, w której wyznaczono ryzyko zgonu w grupie stosującej standardową terapię	-	58,9583 lat

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość
Zestaw użyteczności z badania CHEST-1 (scenariusz podstawowy)	WHO FC II	■
	WHO FC III	
	WHO FC IV	
Dzienny koszt preparatu Adempas®	Pierwszy cykl	■
	Kolejne cykle	
Odsetek pacjentów otrzymujących leki w standardowej terapii	Antagonista witaminy K	■
	Furosemid	
	Digoksyna	
Dawka dzienna leków stosowanych w standardowej terapii	Antagonista witaminy K	4 mg
	Furosemid	80 mg
	Digoksyna	0,125 mg
Koszt mg substancji czynnej	Antagonista witaminy K	0,024518 (0,051849) zł*
	Furosemid	0,000342 (0,003008) zł*
	Digoksyna	0,000000 (0,395101) zł*
Koszt tlenoterapii za dzień	-	11,56 zł
Godzina opieki pielęgniarskiej/ hospitalizacja jednodniowa/ założenia dojścia centralnego/	Koszty i liczba wystąpień	Założono brak tych zdarzeń, tym samym nie szacowano kosztów
Porada ambulatoryjna poza programem (inicjująca)	-	31,22 zł
Porada ambulatoryjna w programie (inicjująca i związana z wydaniem recepty)	-	104,00 zł
Hospitalizacja	-	6424,54 zł
Porada ambulatoryjna poza programem	-	46,83 zł
Porada u lekarza POZ	-	0 zł
Monitorowanie leczenia w programie (koszt 4 miesięcy)	-	■
Odsetek pacjentów stosujących tlenoterapię	WHO FC II	■
	WHO FC III	
	WHO FC IV	
Liczba porad ambulatoryjnych poza programem (rozpoczęcie leczenia)- pierwszy cykl	Riocyguat	0
	Standardowa terapia	1
Liczba porad ambulatoryjnych w programie – pierwszy cykl	Riocyguat	1
	Standardowa terapia	0
Liczba hospitalizacji na cykl	Riocyguat lub standardowa terapia	■
Liczba porad związanych z wydaniem recepty na riocyguat	-	■
Liczba porad ambulatoryjnych poza programem	Riocyguat	■
	Standardowa terapia	
Monitorowanie leczenia w programie	Riocyguat	■
	Standardowa terapia	
Inne koszty uzależnione od WHO FC	-	Założenie o braku takich kosztów

\* w nawiasie zamieszczono koszt z perspektywy wspólnej



## 7.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tab. 53**

**Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).<sup>3</sup>**

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<b>§ 2.</b> Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane z obwieszczenia MZ z 23.06.2014
<b>§ 5.1</b> Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 5.3, aneks 7.1
<b>§ 5.2</b> Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
<b>§ 5.3</b> W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b> Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
<b>§ 5.5</b> Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>	Nie dotyczy
<b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Uwzględniono
<b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.2, rozdział 2.6.3
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Tab. 27
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 3.2
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.4
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1, 7.2
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## **SPIS TABEL**

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO. ....	9
Tab. 2 Charakterystyka populacji wejściowej do modelu. ....	12
Tab. 3 Ryzyko zgonu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z resztkowym/nawrotowym CTEPH po wcześniejszej endarterektomii.....	13
Tab. 4 Iloraz szans prawdopodobieństwa zgonu na podstawie badania CHEST-1. ....	14
Tab. 5 Czas przeżycia w zależności od klasy czynnościowej w nadciśnieniu tętniczym na podstawie D'Alonzo 1991. ....	14
Tab. 6 Prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku i płci na podstawie danych GUS.....	14
Tab. 7 Zestaw użyteczności stanów zdrowia z modelu na podstawie danych z badania CHEST-1 (dane przekazane przez zleceniodawcę).....	16
Tab. 8 Opis źródeł danych w długim horyzoncie czasowym (na podstawie opracowania autorów modelu).....	17
Tab. 9 Iloraz szans dla porównania riocyguatu z placebo dla pierwszego cyklu modelu.....	21
Tab. 10 Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii.....	22
Tab. 11 Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego. ....	23
Tab. 12 Koszt mg preparatu Adempas® (riocyguat) – na podstawie cen netto zadeklarowanych przez zleceniodawcę.....	24
Tab. 13 Dawka oraz odsetek chorych z CTEPH stosujących antagonistów witaminy K, furosemid i digoksynę na podstawie opinii eksperta klinicznego. ....	24
Tab. 14 Koszt dawki dobowej antagonistów witaminy K, furosemidu, digoksyny na podstawie obwieszczenia MZ z 24 czerwca 2014. ....	25
Tab. 15 Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego.....	26
Tab. 16 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni kardiologicznej.....	26
Tab. 17 Wycena punktu w poradni kardiologicznej dla świadczeń w trybie ambulatoryjnym.....	26
Tab. 18 Częstość hospitalizacji pacjentów z CTEPH na podstawie opinii eksperta klinicznego.....	27
Tab. 19 Koszt hospitalizacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym.....	27

Tab. 21 Częstość porad u specjalisty z powodu CTEPH na podstawie opinii eksperta klinicznego.....	28
Tab. 22 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni kardiologicznej.....	28
Tab. 23 Koszt osobodnia tlenoterapii w warunkach domowych.....	29
Tab. 24 Odsetek pacjentów korzystających z tlenoterapii wg opinii eksperta klinicznego w zależności od klasy czynnościowej.....	29
Tab. 25 Wycena punktu w tlenoterapii domowej na podstawie 7 losowo wybranych ośrodków.....	29
Tab. 26 Przeżycie 5-letnie w badaniach obserwacyjnych i w modelu.....	30
Tab. 27 Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.....	32
Tab. 28 Porównanie zestawów użyteczności w scenariuszu podstawowym i w analizie wrażliwości.....	33
Tab. 29 Wyniki scenariusza podstawowego.....	34
Tab. 30 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.....	34
Tab. 31 Porównanie wartości ICUR analiz wrażliwości ze scenariuszem podstawowym.....	34
Tab. 32 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa NFZ.....	35
Tab. 33 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna.....	36
Tab. 34 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 21.05.2014.....	44
Tab. 35 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 21.05.2014.....	45
Tab. 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, na dzień 21.05.2014.....	46
Tab. 37 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 21.05.2014.....	48
Tab. 38 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia z modelu w bazie Cochrane, na dzień 21.05.2014.....	49
Tab. 39 Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów w ramach przeglądu użyteczności.....	50
Tab. 40 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC II na WHO FC III/IV, badanie CHEST-1.....	52
Tab. 41 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC III na WHO FC I/II, badanie CHEST-1.....	52

Tab. 42 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC III na WHO FC IV, badanie CHEST-1.....	52
Tab. 43 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: grupa placebo, zmiana WHO FC IV na WHO FC I,II,III, badanie CHEST-1.....	53
Tab. 44 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC II na WHO FC III/IV, badanie CHEST-1.....	54
Tab. 45 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC III na WHO FC I/II, badanie CHEST-1. ....	55
Tab. 46 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC III na WHO FC IV, badanie CHEST-1.....	56
Tab. 47 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: riocyguat, zmiana WHO FC IV na WHO FC I/II/III, badanie CHEST-1.....	57
Tab. 48 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FC II na WHO FC III/IV, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat..	58
Tab. 49 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FC III na WHO FC I/II, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat. ....	59
Tab. 50 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FC III na WHO FC IV, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat.....	60
Tab. 51 Parametry dla dopasowanych krzywych przeżycia: zmiana WHO FC IV na WHO FC I/II/III, badanie CHEST-2, dane dla pacjentów otrzymujących w CHEST-1 riocyguat. ....	61
Tab. 52 Zestawienie tabelaryczne wartości wejściowych do modelu dla scenariusza podstawowego.....	63
Tab. 53 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	65

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Struktura modelu. ....	12
Ryc. 2 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC II na WHO FC III/IV: w grupie placebo badania CHEST-1. ....	19
Ryc. 3 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FC I/II: grupa placebo z badania CHEST-1. ....	20
Ryc. 4 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FC IV: grupa placebo z badania CHEST-1. ....	20
Ryc. 5 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC IV na WHO FC I/II/III: grupa placebo z badania CHEST-1. ....	21
Ryc. 6 Iloraz szans zmiany klasy czynnościowej dla porównania riocyguat vs placebo po 16 tygodniu badania (od drugiego cyklu modelu). ....	22
Ryc. 7 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). ....	47
Ryc. 8 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA). ....	50
Ryc. 9 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC II na WHO FC III/IV: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1. ....	54
Ryc. 10 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FC I/II: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1. ....	55
Ryc. 11 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FC IV: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1. ....	56
Ryc. 12 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC IV na WHO FC I/II/III: grupa leczonych riocyguatem w badaniu CHEST-1. ....	57
Ryc. 13 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC II na WHO FC III/IV: na podstawie badania CHEST-2. ....	58
Ryc. 14 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FC I/II: na podstawie badania CHEST-2. ....	59
Ryc. 15 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC III na WHO FC IV: na podstawie badania CHEST-2. ....	60
Ryc. 16 Prawdopodobieństwo braku zmiany WHO FC IV na WHO FC I/II/III: na podstawie badania CHEST-2. ....	61

## PIŚMIENNICTWO

- 
- <sup>1</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
- <sup>2</sup> Dodatek do publikacji Ghofrani 2013  
[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209657/suppl\\_file/nejmoa1209657\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209657/suppl_file/nejmoa1209657_protocol.pdf)  
[dostęp: 2014.05.28].
- <sup>3</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- <sup>4</sup> Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(20):2493-537. Erratum in: *Eur Heart J.* 2011. Apr;32(8):926.
- <sup>5</sup> Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):319-29.
- <sup>6</sup> Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Feb;33(2):332-8.
- <sup>7</sup> Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur. Respir. J.* Jul 2006;28(1):138-143.
- <sup>8</sup> Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost.* Mar 2007;5(3):483-489.
- <sup>9</sup> Seyfarth HJ, Halank M, Wilkens H, et al. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. *Clin Res Cardiol.* Sep 2010;99(9):553-556.
- <sup>10</sup> Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* Apr 2007;26(4):357-362.
- <sup>11</sup> Marini C, Formichi B, Bauleo C, et al. Improved survival in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med.* May 8 2011.
- <sup>12</sup> Saouti N, de Man F, Westerhof N, et al. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir. Med.* Jul 2009;103(7):1013-1019.
- <sup>13</sup> Scholzel BE, Post MC, Thijs Plokker HW, Snijder RJ. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lung.* Apr 2012;190(2):161-167.
- <sup>14</sup> Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* May 15 2008;177(10):1122-1127.

- <sup>15</sup> Suntharalingam J, Goldsmith K, Toshner M, et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir. Med.* Nov 2007;101(11):2254-2262.
- <sup>16</sup> Treacy C, Page, K, Mackenzie Ross, R, Hagan, G, Pepke-Zaba, J, Jenkins, D. 5 year survival of patients with distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension; comparison of treated patients with distal disease and residual disease post pulmonary endarterectomy. *European Respiratory Society.* 2010:E3888.
- <sup>17</sup> Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. i wsp. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119 818–823.
- <sup>18</sup> Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Feb 2011;141(2):383-387.
- <sup>19</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):343-9.
- <sup>20</sup> Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2012 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2012-r-2.7.html> [dostęp: 2014.05.28].
- <sup>21</sup> NICE. Clinical and cost effectiveness of treatments for pulmonary arterial hypertension (PAH) within their licensed indications. NICE Health Technology Assessment (HTA) programme. 2007; [dostęp: 2014.05.23].
- <sup>22</sup> Dane przekazane przez zleceniodawcę w dokumencie zawierającym instrukcję do modelu: Chapman R, Kadambi A, Muszbek N, Quon PL, Brand S. Health Economic Model to Investigate the Cost-effectiveness of Riociguat for First-line Treatment of Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). Technical Report.
- <sup>23</sup> WHO [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp: 2014.05.20].
- <sup>24</sup> Wyniki ankiety uzyskane z [REDACTED]
- <sup>25</sup> Darocha S, Pedowska-Włoszek J, Kiljanek L, Wieteska M, Florczyk M, Kurzyna M, Pietura R, Torbicki A. The efficacy and safety of the balloon pulmonary angioplasty (BPA) for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) preeliminary results. CTEPH Conference 2014 Paris [http://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/05/Abstract-76-Darocha-2014\\_03\\_16.pdf](http://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/05/Abstract-76-Darocha-2014_03_16.pdf) [dostęp: 2014.06.02].
- <sup>26</sup> Wieteska M, Biederman A, Kurzyna M, Szatkowski P, Torbicki A. Electrocardiographic trends in medically and surgically treated patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CTEPH Conference 2014 Paris [http://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/05/Abstract-42-Wieteska-2014\\_03\\_15-EKG.pdf](http://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/05/Abstract-42-Wieteska-2014_03_15-EKG.pdf) [dostęp: 2014.06.02].
- <sup>27</sup> Kurzyna M. Prezentacja z 3 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CDgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.ptkardio.pl%2Fpobierz\\_zalacznik%2F3284f3fc2cae68866c3585aa4117691c%2F&ei=U3mMU67MCYqL7Aaq2YAw&usq=AFQjCNGy9X3-02rLWTK9XsvNqRvcHTfAiQ](https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CDgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.ptkardio.pl%2Fpobierz_zalacznik%2F3284f3fc2cae68866c3585aa4117691c%2F&ei=U3mMU67MCYqL7Aaq2YAw&usq=AFQjCNGy9X3-02rLWTK9XsvNqRvcHTfAiQ) [dostęp: 2014.06.02].
- <sup>28</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53).
- <sup>29</sup> Komunikaty DGL zamieszczone na stronie NFZ dotyczące wartości refundacji: <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6146> (styczeń - luty 2014),



<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> (2013),  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5465> (styczeń-luty 2013) [dostęp: 2014.06.27].

<sup>30</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ 15/2014/DGL z 7 kwietnia 2014 r.

<sup>31</sup> Załącznik 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ 82/2013/DSOZ z 17 grudnia 2013 r.

<sup>32</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ 23/2014/DSOZ z 30 kwietnia 2014 r.

<sup>33</sup> Statystyka JGP z 2013 roku. <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 2014.05.28].

<sup>35</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 88/2013/DSOZ z 18 grudnia 2013 r.

<sup>36</sup> Informator o zawartych umowach z NFZ w 2014 roku. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 2014.05.20].

<sup>37</sup> Kadambi A, Chapman R, Quon P, Brand S, Sikirica M, Joish VN. Cost-effectiveness of riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189:A1872.

<sup>38</sup> Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Feb;26(2):181-7.

<sup>39</sup> Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease. *Health Econ.* 2000 Mar;9(2):149-58.

<sup>40</sup> NICE Tabela 37 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11708/39740/39740.pdf> [dostęp: 2014.06.03].

<sup>41</sup> Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. *Chest* 2003; 124(6):2087-2092.

<sup>42</sup> Orphanet [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10962&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=CTEPH&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension--CTEPH-&title=Chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension--CTEPH-&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10962&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CTEPH&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension--CTEPH-&title=Chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension--CTEPH-&search=Disease_Search_Simple) [dostęp: 2014.05.30].

<sup>43</sup> Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009 Oct;13(49):1-320.

<sup>44</sup> Halank M, Einsle F, Lehman S, Bremer H, Ewert R, Wilkens H, Meyer FJ, Grünig E, Seyfarth HJ, Kolditz M, Wieder G, Höffken G, Köllner V. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung.* 2013 Aug;191(4):337-43.

<sup>45</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas® [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf) [dostęp: 2014.06.02].

<sup>46</sup> [redacted]. Riociguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2014.

<sup>47</sup> EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000342.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000342.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch) [dostęp: 2014.06.05].

<sup>48</sup> Hyry HI, Stern AD, Cox TM, Roos JC. Limits on use of health economic assessments for rare diseases. QJM. 2014 Mar;107(3):241-5.

<sup>49</sup> Załącznik 6 do Zarządzenia Prezesa NFZ 15/2014/DGL z dnia 7 kwietnia 2014.

<sup>50</sup> Zarządzenie Prezesa NFZ 8/2008/DGL.

<sup>51</sup> Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lipca 2008 roku w sprawie powołania Zespołu do spraw Chorób Rzadkich. Dz.Urz.MZ.08.08.36 z późniejszymi zmianami.

<sup>52</sup> Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One 2012; 7(7):e41603.

<sup>53</sup> Narayana Iyengar RM, Hegde D, Chattuparambil B, Gupta R, Patil L. Postoperative management of pulmonary endarterectomy and outcome. Ann Card Anaesth 2010; 13(1):22-27.

<sup>54</sup> Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation 2006; 114:1482-1489.

<sup>55</sup> Roman A, Barbera JA, Castillo MJ, Munoz R, Escribano P. Health-related quality of life in a national cohort of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arch Bronconeumol 2013; 49(5):181-188.