

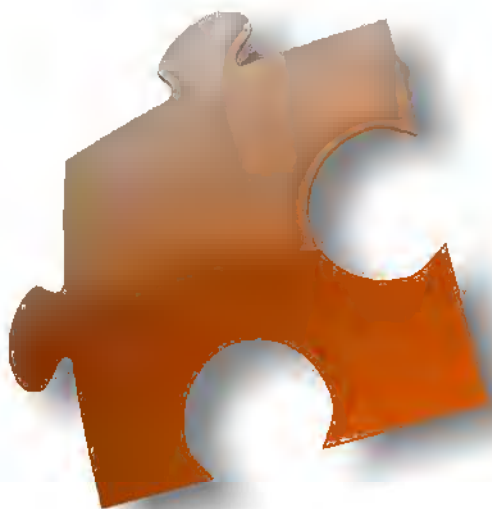




**Instytut
Arcana**



**Macytentan (Opsumit®)
w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów
z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP)
w skojarzeniu z sildenafiliem
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia**



Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI MACYTENTANU (OPSUMIT®)	10
4.1. Cel analizy	10
4.2. Metodyka i założenia	10
4.2.1. Populacja	11
4.2.2. Perspektywa	11
4.2.3. Horyzont czasowy	11
4.2.4. Źródła danych	12
4.2.5. Porównywane scenariusze	13
4.2.6. Forma przedstawienia wyników	15
4.2.7. Dyskontowanie	16
4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
4.2.9. Współczynnik compliance	16
4.3. Oszacowanie populacji	17
4.3.1. Populacja docelowa	18
4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie	23
4.4. Udziały w rynku	23
4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”	23
4.4.2. Scenariusz „nowy”	24
4.5. Koszty	26
4.5.1. Koszty macytentanu	27
4.5.1.1. Instrument dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Opsumit®	28
4.5.2. Koszty leków stosowanych w ramach II rzutu programu lekowego leczenia TNP [19]	29
4.5.3. Koszty podania leków w ramach programu lekowego	32
4.5.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	32
4.5.5. Zestawienie kosztów	33
4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka	34
4.7. Zużycie zasobów	35
4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet	35
4.8.1. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS	36
4.8.2. Analiza podstawowa z uwzględnienia RSS	38
4.8.3. Analiza scenariuszy skrajnych	40



4.8.3.1.	Założenia analizy scenariuszy skrajnych	40
4.8.3.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS	41
4.8.3.3.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	44
4.9.	Analiza racjonalizacyjna	47
4.10.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	47
4.11.	Aspekty społeczne i etyczne	48
4.12.	Wyniki i wnioski końcowe	50
4.12.1.	Wyniki analizy wpływu na budżet	50
4.12.2.	Wniosek końcowy	52
5.	ZAŁĄCZNIKI	53
5.1.	Ceny leków uwzględnionych w analizie	53
6.	SPIS TABEL	55
7.	SPIS WYKRESÓW	57
8.	SPIS RYSUNKÓW	58
9.	PIŚMIENNICTWO	59

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 29 września 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Plk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: <mailto:kontakt@inar.pl>

2. INDEKS SKRÓTÓW

AMB	Ambrisentan
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BOS	bosentan
ERA	Inhibitory receptora endotelinowego
FC	Klasa czynnościowa
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
ILO	iloprost
ILO+SIL	iloprost + sildenafil
MAC	macytentan
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
op.	opakowanie
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> , tętnicze nadciśnienie płucne
PDE-5	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PL	Program Lekowy
PCs	Prostacykliny
RSS	schemat dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>), nazywany także instrumentem RS
SIL	sildenafil
TAD	tadalafil
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	Treprostinil

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji macytentanu (Opsumit®, tabletki powlekane 10 mg) stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem

płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będących w III. klasie czynnościowej (FC) według WHO, w ramach programu lekowego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację docelową we wnioskowanym wskazaniu stanowią dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, u których można zastosować macytentan w skojarzeniu z sildenafilem – zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2017), zakładającego brak refundacji macytentanu (produktu leczniczego Opsumit®) stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2016-2017), w którym macytentan w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel® (plik BIA_Opsumit.xlsx).

Kalkulację populacji docelowej wykonano na podstawie danych o liczbie dorosłych pacjentów, u których realizowany jest Program Lekowy: *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* zawartych w corocznej prezentacji Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego opracowanej przez Prof. Marcina Kurzynę [15]. Dodatkowo oszacowano również populację docelową na podstawie danych epidemiologicznych (chorobowość, zapadalność, śmiertelność), opinii eksperta medycznego oraz danych literaturowych (III/IV klasa czynnościowa wg WHO w momencie rozpoznania choroby).

W obliczeniach uwzględniono zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny instrument podziału ryzyka (RSS),

[REDACTED]

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Należy podkreślić, iż wprowadzenie finansowania programu lekowego w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z zastosowaniem schematu MAC+SIL przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego względem obecnego programu lekowego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" rządu [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] bez uwzględnienia RSS w latach 2016-2017 (rozdział 4.8).

Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przypadku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w ramach II rzutu leczenia TNP od stycznia 2016 r. roczne wydatki budżetu

Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o [redacted] w 2016 roku oraz o [redacted] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przypadku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w ramach II rzutu leczenia TNP od stycznia 2016 r. roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o [redacted] w 2016 roku oraz o [redacted] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wnioski końcowe

Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ETA jak i ETB. Leczenie skojarzone oparte na terapii macytentanem i sildenafilem, bazując na licznych wynikach badań RCT (w tym na wynikach badania dla macytentanu o akronimie SERAPHIN [22]) u pacjentów nieodpowiadających na leczenie monoterapią jest wysoko rekomendowaną opcją leczniczą (I/ poziom wiarygodności A lub B).

Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z niepowodzeniem terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego leczonych zgodnie z najnowszymi wytycznymi [10]. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii

będzie pozytywnie wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej w duchu najnowszych wytycznych i rekomendacji.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opsumit® (w skojarzeniu z sildenafilem) jako leczenia II rzutu w ramach wnioskowanego programu lekowego wiąże się z oszczędnościami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszącymi [redacted]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA REFUNDACJI MACYTENTANU (OPSUMIT®)

4.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji macytentanu (Opsumit®, opakowanie zawierające tabletki powlekane w dawce 10 mg) stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II rzucie leczenia będących w III klasie czynnościowej wg WHO, w ramach programu lekowego.

Poddano również ocenie wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz przeanalizowano aspekty społeczne i etyczne refundacji produktu leczniczego Opsumit® (macytentan).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.*

4.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego Opsumit®, stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem u dorosłych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO, w ramach programu lekowego (lata 2015-2017). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel* (plik *BIA_Opsumit.xlsm*).

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [23] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTM). Metodykę wyznaczania grup limitowych oraz kategorii odpłatności i dopłat pacjenta przeprowadzono zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [26] (nazywaną dalej Ustawą o refundacji).

4.2.1. Populacja

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy (18 lat i więcej) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO – zgodnie z wnioskowanym programem lekowym [21] oraz charakterystyką produktu leczniczego Opsumit® [5] (wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania przedmiotowego produktu leczniczego Opsumit®).

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 4.3.

4.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji macytentanu (leku Opsumit®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP, u których można zastosować macytentan w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór perspektywy podyktowany jest sposobem finansowania świadczeń w ramach programów lekowych (bezpłatnie dla pacjenta, program w 100% finansowany przez płatnika publicznego).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [23] oraz Wytycznymi AOTM [1].

4.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji macytentanu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP, u których można zastosować macytentan w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia, w ramach programu lekowego, przeprowadzono dla lat 2015-2017 przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016 roku. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Opsumit® stosowanego w ramach II rzutu (styczeń 2016 r.) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [26]). Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku Opsumit® w ramach programu lekowego.

4.2.4. Źródła danych

Wielkość badanej populacji oraz aktualne udziały w rynku uwzględnionych schematów leczenia oszacowano na podstawie danych zawartych w corocznych prezentacjach Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego opracowanej przez Prof. Marcina Kurzynę [15, 16] (dane o liczbie pacjentów objętych PL oraz dane o zużyciu poszczególnych leków stosowanych w ramach PL).

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie prognozowanych danych o rocznej liczbie pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego: „Leczenie nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” oraz udziałach poszczególnych substancji stosowanych w ramach PL. Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 4.7.

Prognozowaną wielkość udziałów po wprowadzeniu programu z zastosowaniem macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego oszacowano na podstawie danych dostarczonych przez firmę zlecającą oraz oszacowania przejęcia udziałów w rynku dotychczasowo stosowanych interwencji w ramach PL. W związku z prognostycznym charakterem danych oraz możliwością pojawienia się zmian w dotychczasowym Programie Lekowym w przeciągu trwania horyzontu czasowego analizy, wielkość udziałów w rynku macytentanu stosowanego w II rzucie leczenia TNP oraz pozostałych leków stosowanych w ramach PL może być obarczona niepewnością.

Dane, które posłużyły do wyznaczenia kosztów zostały zaczerpnięte z najlepszych dostępnych źródeł (taryfikatory opłat Narodowego Funduszu Zdrowia [27, 28, 29, 30] i Informator o umowach zawierający dane o liczbie i wartości umów zawartych na 2014 rok przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [14], taryfikator opłat Ministerstwa Zdrowia [18]).

Oszacowania cen uwzględnionych leków obecnie refundowanych w ramach substancji czynnych stosowanych w programach lekowych w rozważanym horyzoncie czasowym przeprowadzono zgodnie z marżami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” [26]. Cenę *ex-factory* produktu Opsumit® 10 mg uzyskano od wnioskodawcy – *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.*

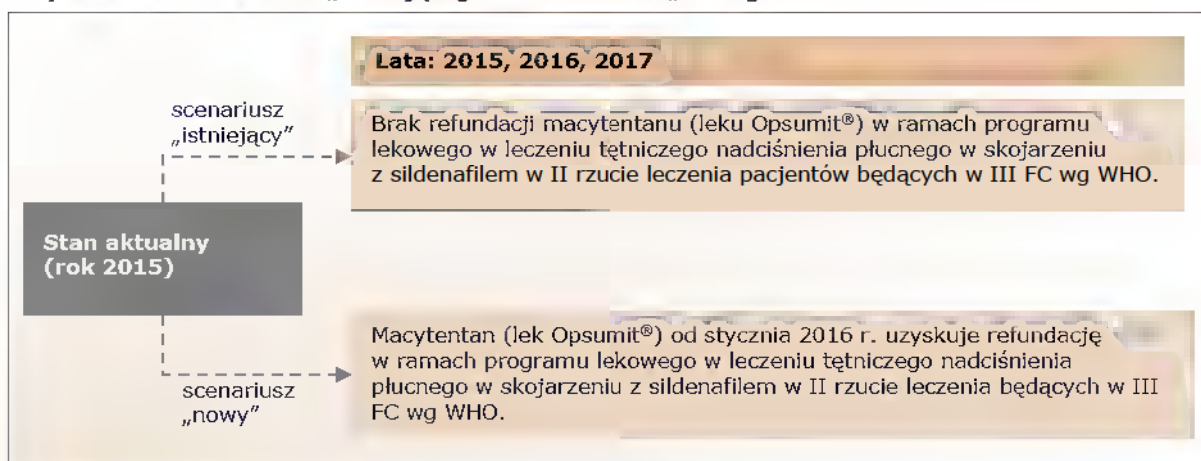
4.2.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2017), zakładającego brak refundacji macytentanu (produktu leczniczego Opsumit®) stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, będących w III klasie czynnościowej wg WHO, w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2016-2017), w którym macytentan (od stycznia 2016 r.) w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, będących w III klasie czynnościowej wg WHO, uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

Poniższy rysunek przedstawia zarys ogólnych założeń w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych.

Rysunek 1
Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”



Scenariusz „istniejący”: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby jak i wyniku ostrej próby hemodynamicznej (dobra odpowiedź lub brak/słaba odpowiedź).

Wśród chorych będących w II-IV klasie czynnościowej wg WHO zaleca się zastosowanie leczenia farmakologicznego. W leczeniu farmakologicznym tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) wśród chorych będących w II-IV klasie czynnościowej najczęściej stosuje się następujące grupy leków:

- inhibitory 5-fosfodiesterazy (PDE-5),
- antagoniści receptora endotelinowego (ERA),
- oraz prostanoidy (PCs). [10]

W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych monoterapią można zastosować w II rzucie leczenie skojarzone tj. dodanie do monoterapii leków z innych klas. U pacjentów, u których pomimo zastosowanego leczenia zachowawczego nie uzyskuje

się optymalnych efektów leczenia, można rozważyć przeszczepienie płuc lub zabieg septostomii przedsiódkowej [25].

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce finansowane jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (numer załącznika B.31) [18]. Szczegółowe informacje dotyczące stosowanych w ramach PL opcji leczniczych przedstawiono w tabeli poniżej oraz załączniku (5.1).

Istniejący PL wprowadza terminologię odnoszącą się do rzutu leczenia.

W ramach I rzutu leczenia dostępne są w ramach PL: sildenafil, bosentan oraz tadalafil. Do leczenia I linii zgodnie z PL kwalifikują się chorzy z:

- ✓ Zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS);
- ✓ będący w III klasie czynnościowej według WHO;
- ✓ w wieku ≥ 18 lat.

Odnośnie monoterapii u dorosłych, w ramach leczenia drugiego rzutu, finansowane są: bozentan, iloprost, treprostynil i ambrisentan, zaś w ramach terapii skojarzonej dostępny jest: iloprost + sildenafil. Do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem, treprostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach PL kwalifikują się pacjenci z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym spełniający jeden z poniższych warunków:

- ✓ nieskuteczne leczenie I linii;
- ✓ IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby.

W przypadku ambrisentanu, do leczenia II rzutu kwalifikowani są chorzy:

- ✓ z idiopatycznym NP lub TNP w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej oraz po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub nieskutecznym leczeniu II rzutu innymi substancjami lub z niezadowalającymi wynikami leczenia (warunki szczegółowo określone w PL).

Należy zaznaczyć, iż założenia PL dopuszczają możliwość zastosowania monoterapii w ramach drugiej linii leczenia, co nie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi z 2013 roku, w których jednoznacznie określono, iż w populacji pacjentów, u których w czasie leczenia monoterapią brak jest adekwatnej odpowiedzi na leczenie rekomenduje się sekwencyjne leczenie skojarzone z zastosowaniem dwu lub trzy składnikowych kombinacji leków z różnych klas (np. PDE5 + ERA). Jedynym finansowanym w PL leczeniem skojarzonym jest terapia iloprostem wraz z sildenafilem.

Tabela 1

Leki dostępne w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [18]

Rodzaj leczenia	Populacja określona w Pi		Rzut leczenia
	Rodzaj TNP	Klasa FC- WHO	
Sildenafil (SIL)	TNP z wyjątkiem zespołu Eisenmengera	III	I
Bosentan (BOS)	TNP z wyjątkiem pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) TNP oraz TNP w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych	III	I, II
Tadalafil (TAD)	TNP z wyjątkiem zespołu Eisenmengera	III	I
Iloprost (ILO)	TNP	III, IV (w momencie rozpoznania choroby)	II
Treprostinil (TRE)	TNP	III, IV (w momencie rozpoznania choroby)	II
Ambrisentan (AMB)	Idiopatyczne TNP, TNP w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc)	III, IV (w momencie rozpoznania choroby)	II
Iloprost + sildenafil (ILO + SIL)	TNP (Duoterapia stosowana w przypadku wystąpienia progresji choroby u świadczeniobiorców leczonych w I rzucie sildenafilem)	III, IV (w momencie rozpoznania choroby)	II

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Opsumit® [5] wskazany jest w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym do stosowania w długotrwałej terapii nadciśnienia płucnego (ang. Pulmonary arterial hypertension, PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. Functional Class, FC) według WHO. Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca. Obecnie macytentan nie jest finansowany przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia.

Scenariusz „nowy”: produkt leczniczy Opsumit® dostępny w ramach programu lekowego od stycznia 2016 r. Realizowane w ramach programu lekowego świadczenie opieki zdrowotnej obejmuje zastosowanie macytentanu w ramach II rzutu leczenia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne będących w III klasie czynnościowej wg WHO w skojarzeniu z sildenafilem tj. schemat MAC+SIL [21]. Wprowadzenie refundacji macytentanu będzie się wiązało z utworzeniem nowej grupy limitowej.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w scenariuszach przedstawiono w rozdziale 4.4, 4.5 oraz 4.7.

4.2.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano bezwzględny (wyrażony w wartościach monetarnych) oraz procentowy wpływ na roczne koszty płatnika publicznego (NFZ) wynikający z wprowadzenia macytentanu w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP, u których można zastosować macytentan w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia w ramach programu lekowego, w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z Wytocznymi AOTM

przedstawiono (dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego) również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów w populacji docelowej leczonych w ramach rozważanych opcji terapeutycznych (SIL, BOS, TAD, ILO, TREB, AMB, ILO + SIL). Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Naródowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte w scenariuszu minimalnym i maksymalnym opisano w rozdziale 4.8.3.

Wyniki analizy podstawowej oraz analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono również z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Opis instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zamieszczono w rozdziale 4.6.

4.2.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

4.2.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Tabela 2
Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa**
Proponowana cena zbytu netto	[REDAKOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKOWANE]

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [26]; **biorąc pod uwagę art. 15 ust.2 i 3 Ustawy o refundacji [26] macytentan kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej (brak refundowanych odpowiedników)

4.2.9. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby oraz fakt, że leki przyjmowane są pod nadzorem lekarza w ramach programu lekowego, nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

4.3. Oszacowanie populacji

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) należy do grupy rzadkich patologii dotyczących krążenia płucnego. Częstość jego występowania w polskiej populacji dorosłych waha się w granicach 5-15 osób na 1 mln populacji w latach 2008-2013 [15]. Współczynnik zapadalności na tętnicze nadciśnienie płucne waha się od 0,7 do 2,8 osoby na 1 mln populacji w ciągu roku w latach 2008-2013 [15]. Ze względu na rzadkie występowanie PAH zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultrarządką.

Poniżej przedstawiono dane o chorobowości, zapadalności oraz śmiertelności tętniczego nadciśnienia płucnego w polskiej populacji dorosłych wraz z prognozowanymi współczynnikami na lata 2014-2017.

Tabela 3
Chorobowość, zapadalność oraz śmiertelność – dorośli w Polsce z TNP

Rok	chorobowość	zapadalność	śmiertelność	Źródło
2008	0,00052%	0,00007%	8,5%*	[15]
2010	0,00079%	b.d.		
2012	0,00127%	0,00025%		
2013	0,00150%	0,00028%		
2014	0,00185%	0,00037%		[15, obliczenia własne - skalkulowane tempo wzrostu zapadalności i chorobowości]
2015	0,00229%	0,00049%		
2016	0,00283%	0,00064%		
2017	0,00350%	0,00085%		

*stan na 1.11.2013 r.

W celu oszacowania populacji dorosłych chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, w oparciu o współczynniki epidemiologiczne posłużono się danymi o prognozowanej liczbie populacji polski (dane GUS [12]) oraz danymi przedstawionymi w tabeli powyżej. Skalkulowano liczbę chorych na TNP w danych roku, liczbę nowych przypadków TNP oraz liczbę zgonów związanych z TNP. Nie uwzględniono śmiertelności wśród pacjentów nowozdiagnozowanych w danym roku. Skalkulowaną populację pacjentów dorosłych z TNP w Polsce w latach 2015-2017 zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4
Prognozowana liczba pacjentów dorosłych z TNP w Polsce

Rok	Liczba dorosłych w Polsce	Liczba dorosłych pacjentów z TNP (ICD-10 i27, I27.0)	Źródło
2015	31 098 072	804	[12, 15, obliczenia własne - skalkulowane tempo wzrostu zapadalności i chorobowości]
2016	31 066 758	1 005	

Rok	Liczba dorosłych w Polsce	Liczba dorosłych pacjentów z TNP (ICD-10 I27, I27.0)	Źródło
2017	31 027 363	1 257	

4.3.1. Populacja docelowa

Produkt leczniczy Opsumit® w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg zawierający macytentan (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [5]) wskazany jest do stosowania w długotrwałej terapii dorosłych pacjentów:

- z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP);
- w II lub III klasie czynnościowej (FC) według WHO.

W niniejszej analizie oszacowano, jaki wpływ na budżet NFZ będzie miała refundacja macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w ramach programu lekowego w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów będących w III klasie czynnościowej wg WHO.

Do programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z TNP przy wykorzystaniu substancji czynnej macytentan w skojarzeniu z sildenafilem (MAC+SIL) w II rzucie leczenia, zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się chorzy spełniający oba poniższe kryteria łącznie [21]:

- po nieskutecznym leczeniu I rzutu;
- chorzy będący w III klasie czynnościowej.

Populację docelową pacjentów z TNP kwalifikujących się do leczenia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem oszacowano na podstawie danego odsetka pacjentów z III klasą czynnościową oraz odsetka pacjentów, u których terapia pierwszego rzutu okazała się nieskuteczna (oszacowanej na podstawie prognozowanej liczby pacjentów leczonych w ramach II rzutu w stosunku do liczby pacjentów leczonych w I i II rzucie w Programie Lekowym w latach 2015-2017 – pacjenci Ci wymagają eskalacji leczenia). W tabeli poniżej zamieszczono wartości, na podstawie których oszacowano populację docelową pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem macytentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu II rzutu TNP u pacjentów będących w III FC wg WHO.

Tabela 5
Wartości, na podstawie których oszacowano populację docelową

Parametr	Odsetek		Źródła danych
	średnia	(min; max)	
Odsetek pacjentów z TNP w III FC	67,67%	(60%; 76%)	opinia eksperta medycznego, opinia eksperta medycznego zawarta w analizie HTA [24], [9]
Odsetek pacjentów z TNP w IV FC w momencie rozpoznania choroby	■	-	opinia eksperta medycznego

Parametr	Odsetek		Źródła danych
	Średnia	(min; max)	
Odsetek pacjentów z TNP w II-III FC	91%	(86%; 96%)	opinia eksperta medycznego zawarta w analizie HTA [24], [4]
Odsetek pacjentów dorosłych z TNP w III klasie czynnościowej, u których terapia I rzutu jest nieskuteczna	34%	-	kalkulacja na podstawie danych o liczbie pacjentów leczonych w I oraz II rzucie w ramach programu lekowego [15] (szczegóły plik BIA_Opsumit.xlsm oraz Tabela 10)

Większość powyższych danych pochodzi z opinii eksperta medycznego, jednakże w przypadku choroby ultraradkiej jest to wiarygodne źródło.

Szacowaną roczną liczbę pacjentów w populacji docelowej w latach 2015-2017 przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe obliczenia znajdują się w kalkulatorze załączonym do analizy (plik BIA_Opsumit.xlsm).

Tabela 6
Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2015-2017 skalkulowana na podstawie danych epidemiologicznych

Parametr	2015	2016	2017
Liczba dorosłych pacjentów z TNP	804	1 005	1 257
Łączna liczba osób dorosłych z TNP w III klasie czynnościowej	543 (=804 x 67,67%)	680 (=1 005 x 67,67%)	850 (=1 257 x 67,67%)
Łączna liczba osób dorosłych z TNP w III klasie czynnościowej, u których terapia I rzutu jest nieskuteczna - populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych	185 (=543*34%)	231 (=680*34%)	289 (=850*34%)

W corocznych prezentacjach Prof. Marcina Kurzyny [15] zawarte są informacje na temat liczby dorosłych pacjentów objętych obecnie funkcjonującym programem lekowym: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w latach 2009-2013 w Polsce. Są to dane o rzeczywistej liczbie pacjentów objętych Programem Lekowym w Polsce w kolejnych latach od jego wprowadzenia (2009-2013). Dlatego też, w analizie podstawowej kalkulacji populacji docelowej dokonano na podstawie danych z prezentacji Prof. Marcina Kurzyny. W tabeli poniżej zestawiono liczbę pacjentów dorosłych objętych programem lekowym oraz prognozę liczby pacjentów na kolejne lata na podstawie tempa wzrostu liczby pacjentów w PL w latach 2011-2013. Oszacowano tempo wzrostu pacjentów w PL na podstawie trzech ostatnich lat funkcjonowania PL, gdyż zauważalna jest wyraźna stabilizacja wchodzenia pacjentów do PL w latach 2011-2013. Początkowa wyższa dynamika wchodzenia pacjentów do PL wynikała zapewne z faktu, że program dopiero zaczynał obowiązywać oraz z faktu wprowadzania nowych substancji refundowanych w ramach PL w kolejnych latach, a nie odzwierciedlała wchodzenia do PL nowozdiagnozowanych pacjentów w danym roku.

Tabela 7
Liczba osób dorosłych z TNP leczonych w ramach PL

Rok	Liczba dorosłych pacjentów w Programie Lekowym: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP), (ICD-10 I27, I27.0)	Źródło
2009	172	[15]
2010	254	
2011	384	
2012	425	
2013	487	
2014	549	[15], obliczenia własne - skalkulowane tempo wzrostu liczby pacjentów w PL
2015	618	
2016	696	
2017	784	

W tabeli poniżej zestawiono dane o liczbie pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach PL [15]. Zużycie leków podzielono na te stosowane w I oraz II rzucie leczenia. Ponieważ sildenafil i tadalafil jest stosowany jedynie w I rzucie leczenia założono, że liczba pacjentów stosujących te substancje to pacjenci leczeni w ramach I rzutu. Bosentan jest stosowany w ramach I oraz II rzutu. Na podstawie danych firmy zlecającej 42 spośród 309 leczonych bosentanem w 2013 roku było leczonych w ramach II rzutu. Oszacowany odsetek pacjentów stosujących bosentan w ramach II rzutu leczenia wynosi 13,59%. W analizie zastosowano ten odsetek w celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych bosentanem w ramach I oraz II rzutu.

Tabela 8
Liczba pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach PL w latach 2009-2013

Substancja czynna	2009	2010	2011	2012	2013	Źródło	
I rzut	sildenafil	113	134*	169*	127	122	[15]
	bosentan	14 (=17*(1-13,59%))	70 (=82*(1-13,59%))	133 (=155*(1-13,59%))	148 (=172*(1-13,59%))	195 (=226*(1-13,59%))	
	tadalafil	0	0	0	0	0	
II rzut	bosentan	2 (=17*13,59%)	11 (=82*13,59%)	21 (=155*13,59%)	23 (=172*13,59%)	30 (=226*13,59%)	
	iloprost	31	53*	67*	12	11	
	treprostnil	11	16	41	50	52	
	ambrisentan	0	0	0	0	7	
	iloprost + sildenafil	0	b.d.	b.d.	56	64	

Substancja czynna	2009	2010	2011	2012	2013	Zródło
Łącznie zużycie leków	171	284	431	416	481	
Łącznie zużycie leków w II rzucie leczenia	44	80	129	141	164	

* liczba pacjentów stosujących sildenafil i iloprost w 2010 oraz 2011 r. zawiera pacjentów stosujących te substancje w terapii skojarzonej (brak jest jednak danych o liczbie pacjentów stosujących skojarzenie SIL+ILO)

Następnie na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli oszacowano udziały w rynku poszczególnych substancji stosowanych w ramach PL. Oszacowane udziały w rynku zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9
Udziały w rynku poszczególnych leków stosowanych w ramach PL

Substancja czynna		2009	2010	2011	2012	2013
I rzut	sildenafil	66%	47%	39%	31%	25%
	bosentan	8%	25%	31%	36%	41%
	tadalafil	0%	0%	0%	0%	0%
II rzut	bosentan	1%	4%	5%	6%	6%
	iloprost	18%	19%	16%	3%	2%
	treprostinil	6%	6%	10%	12%	11%
	ambrisentan	0%	0%	0%	0%	1%
	iloprost + sildenafil	0%	b.d.	b.d.	13%	13%
Łącznie		100%	100%	100%	100%	100%

Na podstawie powyższych danych można zauważyć, że udział w rynku iloprostu w II rzucie leczenia znacznie spadł po wprowadzeniu terapii skojarzonej ILO+SIL. Udział w rynku tadalafilu jest równy 0%. Lek ten został wprowadzony do PL od listopada 2013 r., dlatego brak jest jeszcze danych o jego zużyciu w ramach PL. Jednakże biorąc pod uwagę obecną cenę hurtową brutto (=wysokości limitu finansowania) [18] tadalafilu w porównaniu z lekiem z tej samej grupy PDE-5 sildenafilem (TAD jest droższy niż SIL) założono, że tadalafil nie odbierze udziałów sildenafilowi w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Ambrisentan wykazał udziały w rynku dopiero w 2013 r. Trudno jest prognozować jak zmienią się jego udziały w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Podjęto próbę oszacowania dalszych udziałów w rynku poszczególnych leków stosowanych w ramach PL na podstawie dopasowanych linii trendu do obecnego zużycia leków, jednakże prognozy te nie odzwierciedlały przypuszczalnego rozkładu leków w rynku w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Biorąc pod uwagę fakt możliwości zamian decyzji refundacyjnych w obrębie istniejącego PL oraz powyższe przesłanki prognozę udziałów w rynku poszczególnych leków stosowanych w ramach PL na lata 2014-2017 założono na stałym poziomie z 2013 r. Następnie na podstawie założonych

udziałów (stan na 2013 r.) oraz prognozowanej liczby pacjentów w PL (patrz Tabela 7) oszacowano liczbę pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach PL w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy w podziale na I i II rzut leczenia. Założono, że pacjenci, którzy wymagają leczenia w ramach II rzutu w danym roku to grupa pacjentów, u których terapia I rzutu jest nieskuteczna. Oszacowania zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 10
Prognozowana liczba pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach PL w latach 2014-2017

Substancja czynna		2014	2015	2016	2017
I rzut	sildenafil	139	157	176	199
	bosentan	222	250	282	318
	tadalafil	0	0	0	0
II rzut	bosentan	34	39	43	49
	iloprost	13	14	16	18
	treprostinil	59	67	75	85
	ambrisentan	8	9	10	11
	iloprost + sildenafil	73	82	93	104
Łączna liczba pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach PL		549	618	696	784
Łączna liczba pacjentów stosujących poszczególne leki w II rzucie leczenia w ramach PL – pacjenci, u których leczenie I rzutu było nieskuteczne		187	211	237	267

W ramach leczenia II rzutu w PL substancje czynne mogą być stosowane również u pacjentów będących w IV klasie czynnościowej wg WHO w momencie rozpoznania choroby. Dlatego też prognozowaną liczbę pacjentów leczonych w ramach II rzutu skorygowano o odsetek pacjentów będących w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby wg WHO, który wynosi 7% w warunkach polskich (opinia eksperta medycznego). Oszacowaną liczbę osób dorosłych z TNP w III FC, u których leczenie I rzutu jest nieskuteczne zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11
Populacja docelowa – wskazana we wniosku

Parametr	2014	2015	2016	2017	Źródło
Liczba osób dorosłych z TNP w III FC, u których leczenie I rzutu jest nieskuteczne	174	196	221	249	[15], obliczenia własne*, opinia eksperta medycznego**

*w zakresie skalkulowanego tempa wzrostu liczby pacjentów w PL oraz odsetka pacjentów, u których terapia I rzutu jest nieskuteczna na podstawie danych zaczerpniętych z prezentacji Prof. M. Kurzyny[15]

**w zakresie danej o odsetku pacjentów będących w IV FC w momencie rozpoznania choroby

4.3.1.1. Oszacowanie liczebności populacji - zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego Opsumit® [5]). Szczegółowe oszacowania zamieszczono w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Opsumit.xlsm*, arkusz *populacja*);
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. liczba osób dorosłych z TNP w III FC, u których leczenie I rzutu jest nieskuteczne);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana – Na podstawie danych od firmy zlecającej 15-stu pacjentów obecnie stosuje macytentan w ramach przedłużonej fazy badania SERAPHIN. Otrzymują oni terapię skojarzoną MAC+SIL w ramach kontynuacji badania. Produkt leczniczy Opsumit® sponsorowany jest przez firmę *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.*, natomiast SIL w większości przypadków otrzymują w ramach Programu Lekowego.

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach [23] przedstawiono również roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją.

Tabela 12
Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja		Roczna liczba pacjentów			
		Rok 2014	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		-	731	914	1 144
Populacja docelowa wskazana we wniosku		174	196	221	249
Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		15	-	-	-
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. „nowy”)	MAC+SIL	-	-	■	■

4.4. Udziały w rynku

4.4.1. Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Bieżące udziały w rynku leków finansowanych z budżetu NFZ w rozpatrywanej populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach leczenia II rzutu w Programie Lekowym: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) raportowanych w corocznych prezentacjach Prof. Marcina Kurzyny [15] (szczegóły w Tabela 8). Prognozę udziałów w rynku poszczególnych leków stosowanych w II rzucie leczenia w ramach PL na lata 2014-2017 założono na stałym poziomie z 2013 r.

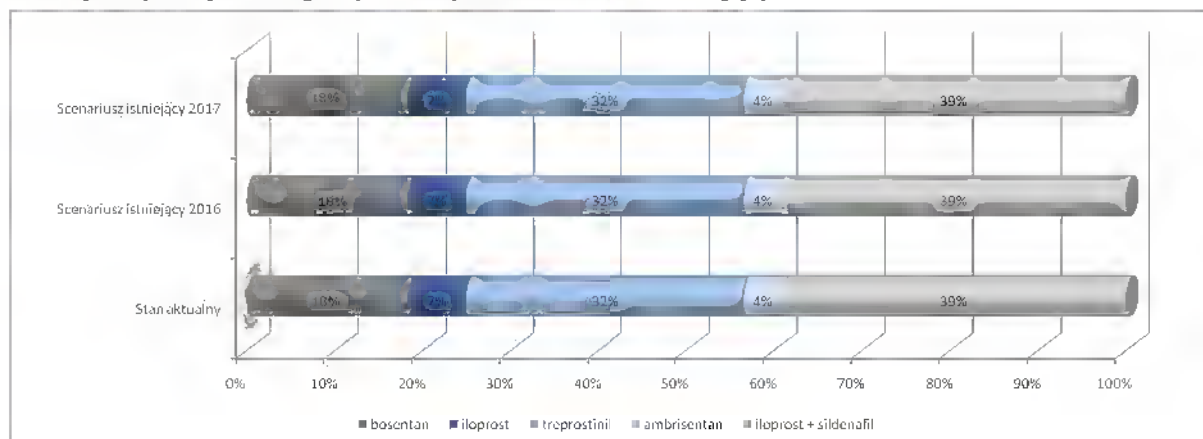
W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany udział w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w II rzucie leczenia TNP w stanie aktualnym oraz w scenariuszu „istniejącym”.

Tabela 13
Udziały uwzględnionych leków stosowanych w populacji docelowej – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Schemat leczenia	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący”	
	2015	2016	2017
macytentan + sildenafil	0%	0%	0%
bosentan	18%	18%	18%
iloprost	7%	7%	7%
treprostynil	32%	32%	32%
ambrisentan	4%	4%	4%
iloprost + sildenafil	39%	39%	39%
łącznie	100%	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów rozważanych substancji mających zastosowanie u pacjentów w populacji docelowej przedstawiono na wykresie poniżej. Z uwagi na takie same udziały w rynku w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego, wyników nie prezentowano w podziale na rok 2015, 2016 oraz 2017.

Wykres 1
Udziały w rynku poszczególnych terapii – scenariusz „istniejący”



4.4.2. Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” na podstawie danych firmy zlecającej założono, że w pierwszym roku refundacji terapią z zastosowaniem macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w ramach II rzutu leczenia w PL objętych zostanie ■ pacjentów (średnia z ■■■■■), zaś w drugim roku refundacji ■ (średnia z ■■■■■) pacjentów. Przejęcie udziałów pozostałych substancji stosowanych w populacji docelowej przyjęto proporcjonalnie do poziomu ich dotychczasowych udziałów w rynku.

Należy zaznaczyć, iż kształt programu lekowego leczenia TNP może ulec zmianie w najbliższych latach, ze względu na wprowadzenie nowych substancji bądź wskazań do już istniejącego PL. Niestety trudno jest przewidzieć jak po takich zmianach zachowa się przejmowanie udziałów w rynku poszczególnych substancji stosowanych w ramach PL. Na podstawie ostatnich rekomendacji AOTM należy spodziewać się, że na listę leków refundowanych w ramach PL wejdzie sildenafil stosowany m. in. w ramach terapii złożonej dorosłych chorych w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO [2]. Może to spowodować przejęcie udziałów dotychczasowo stosowanych terapii w II rzucie leczenia. Według danych przedstawianych przez Prof. Marcina Kürzynę [15] większość pacjentów leczonych obecnie monoterapią II rzutu (bosentan, ambrisentan, treprostinil) w ramach obowiązującego PL dla TNP stosuje skojarzenie z sildenafilem generycznym (finansowanym ze środków własnych pacjenta) – 52 pacjentów w 2012 r. oraz 94 w 2013 r. [15, 16]. Potwierdzenie tej informacji znajduje się również w AWA AOTM dla produktu Revatio [3], gdzie przytoczona została opinia eksperta medycznego, według którego 70 pacjentów stosuje sildenafil generyczny w skojarzeniu z bosentanem, ambrisentanem lub treprostinilem finansowanych w ramach PL. Dlatego też, najprawdopodobniej pacjenci, którzy do tej pory stosowali sildenafil generyczny opłacany z własnych środków wraz z innym lekiem (finansowanym w ramach PL jako monoterapia II rzutu) przejdą na terapię skojarzoną: dotychczas stosowany lek w II rzucie w PL + sildenafil refundowany w ramach PL (około 54-94 pacjentów). Najprawdopodobniej nie zmieni to jednak wielkości analizowanej populacji docelowej w II rzucie leczenia w PL ani rozkładu dotychczasowych udziałów, a jedynie spowoduje zmianę sposobu finansowania sildenafilu (wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o koszt zakupu sildenafilu oraz koszt podania), gdyż inne substancje są już refundowane w ramach programu lekowego.

Poniższa tabela przedstawia szczegóły oszacowania wielkości udziałów schematu MAC+SIL w II rzucie leczenia TNP w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach PL.

Tabela 14
Udział MAC+SIL w II rzucie leczenia TNP, u pacjentów w III FC wg WHO

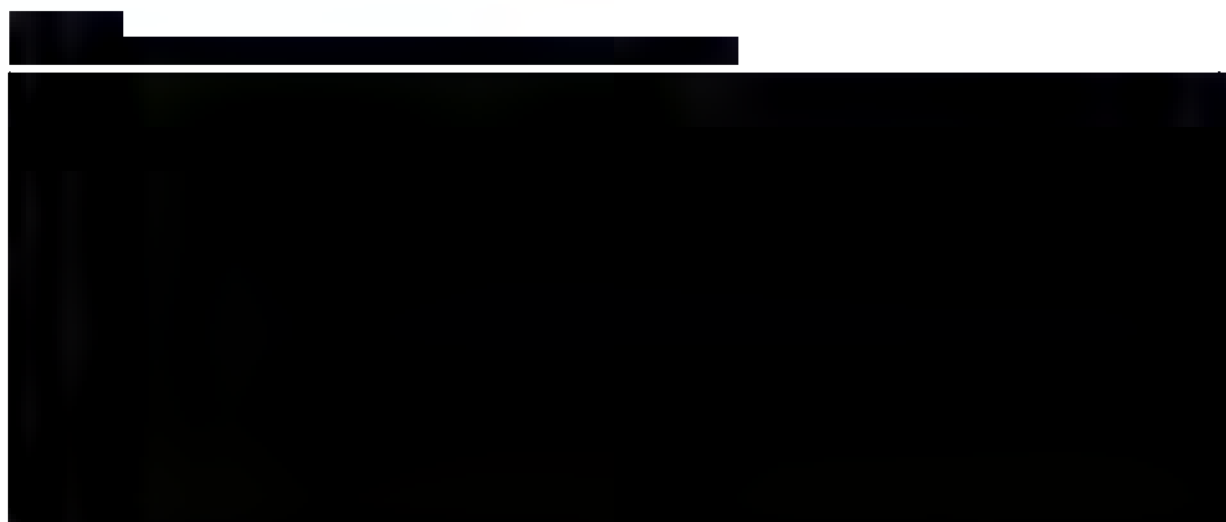
Parametr	Wartość	Źródła danych
Prognozowana liczba pacjentów z TNP w III klasie czynnościowej wg WHO kwalifikujących się do leczenia II rzutu - rok 2016	■	Prognozy sprzedaży firmy zlecającej
Prognozowana liczba pacjentów z TNP w III klasie czynnościowej wg WHO kwalifikujących się do leczenia II rzutu - rok 2016	■	

W analizie założono, iż terapia skojarzona MAC+SIL zawierający przejmie udziały dotychczas stosowanym interwencjom II rzutu leczenia TNP w ramach PL, a przejęcie będzie się odbywało proporcjonalnie do całego rynku terapii stosowanych obecnie.

Tabela 15
Udziały uwzględnionych schematów – stan aktualny, scenariusz „nowy”

Schemat leczenia	Scenariusz „nowy”		
	2015	2016	2017
macytentan + sildenafil	■	■	■
bosentan	■	■	■
iloprost	■	■	■
treprostinil	■	■	■
ambrisentan	■	■	■
iloprost + sildenafil	■	■	■
łącznie	■	■	■

Graficzne przedstawienie udziałów rozważanych schematów leczenia przedstawiono na wykresie poniżej.



4.5. Koszty

W celu obliczenia kosztów poszczególnych interwencji stosowanych w ramach PL leczenia TNP oraz rozważanej interwencji, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem w ramach programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [20], tj.:

- koszt substancji czynnych stosowanych w programie w ramach II rzutu leczenia (ILO, AMB, BOS, TRE, ILO+SIL),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia [18]) oraz Narodowego Funduszu Zdrowia [27, 28, 29, 30] zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Ceny hurtowe rozważanych preparatów w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy obliczono zgodnie z marżami obowiązującymi według „Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” obowiązującej od 1 stycznia 2012 roku [26] tj. od 2014 roku obowiązuje marża w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Zestawienie kosztów w porównywanych scenariuszach przedstawiono w rozdziale 4.5.5. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *BIA_Opsumit.xlsm*, arkusze: „dane kosztowe”, „macytentan”).

4.5.1. Koszty macytentanu

Obecnie produkt leczniczy Opsumit® nie jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [20]. W sytuacji wprowadzenia refundacji macytentanu w ramach „wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Korzystając z informacji dostarczonej przez wnioskodawcę przyszłą cenę hurtową leku, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Opsumit® w leczeniu II rzutu TNP, oszacowano w oparciu o cenę zbytu netto (tj. cenę *ex-factory*) dostarczoną przez firmę zlecającą.

Tabela 16
Cena zbytu produktu leczniczego Opsumit® (macytentan)

Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena zbytu netto [PLN]
Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (blister)	7640111931133	██████████

W poniższej tabeli przedstawiono koszt preparatu Opsumit® w przypadku uzyskania refundacji w ramach programu lekowego *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [20]. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [17] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [26].

Tabela 17
Kalkulacja ceny produktu leczniczego Opsumit® w programie lekowym - scenariusz „nowy” (lata 2016-2017)

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Źródła danych
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg x 30 tabl.	██████████	██████████	██████████	[firma Zlecająca, 17, 18, 26]

op - opakowanie

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Opsumit® będzie finansowany w ramach programu lekowego założono, że limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie (zostanie utworzona nowa grupa limitowa dla macytentanu), a produkt będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie [18].

Tabela 18
Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Opsumit® w ramach programu lekowego

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena hurtowa/op. [PLN]	Wysokość limitu finansowania/op. [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Cena/mg persp. NFZ [PLN]
Opsumit, tabl. powł., 10 mg x 30 tabl.	■■■■■	■■■■■	bezpłatnie	0,00	■■■■■

op - opakowanie

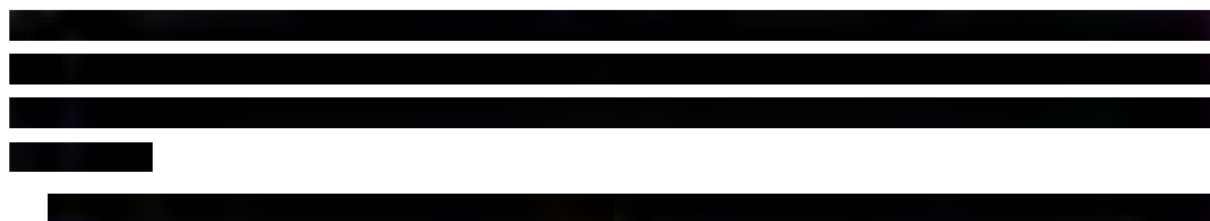
Zgodnie z Projektem Programu Lekowego [20] oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego Opsumit® [5], macytentan podawany jest w dawce 10 mg raz na dobę. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację dziennego kosztu stosowania produktu Opsumit®.

Tabela 19
Macytentan – koszt dziennej dawki


Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Dawka dzienna	Cena/mg persp. NFZ [PLN]	Cena/dzienną dawkę/ persp. NFZ [PLN]
Opsumit, tabl. powł., 10 mg x 30 tabl.	10 mg	■■■■■	■■■■■

4.5.1.1. Instrument dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Opsumit®

Podmiot odpowiedzialny proponuje instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*).



Kalkulację ceny za opakowanie preparatu Opsumit® w programie lekowym z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono poniżej.



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

W przypadku wprowadzenia RSS koszt refundacji opakowania preparatu Opsumit® w ramach programu lekowego wynosi [redacted] brutto.

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztu stosowania produktu Opsumit® przypadającego na dzień terapii, z uwzględnieniem RSS.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

4.5.2. Koszty leków stosowanych w ramach II rzutu programu lekowego leczenia TNP [20]

Substancje czynne bosentan, iloprost, ambrisentan, treprostinil, iloprost+sildenafil są w Polsce refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [20]. Ceny wymienionych leków zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [18]. Z uwagi na fakt, iż wszystkie substancje są finansowane w ramach programu lekowego ich limit refundacji jest równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku, a produkty lecznicze wymienione w tabelach są wydawane pacjentowi bezpłatnie

Tabela 23
Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach PL [20]

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ/ 1 mg [PLN]
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg, 90 tabl.	2 131,92	bezpłatne	0	1,184

Nazwa substancji czynnej	Nazwa handlowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ/1 mg [PLN]
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg, 56 tabl.	2 536,34	bezpłatne	0	0,725
	Bopaho, tabl. powł., 125 mg, 56 tabl.	5 072,67	bezpłatne	0	0,725
	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg, 56 tabl.	5 072,67	bezpłatne	0	0,725
	Stayveer, tabl. powł., 125 mg, 56 tabl.	5 072,67	bezpłatne	0	0,725
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 5 mg, 30 tabl.	9 413,33	bezpłatne	0	62,756
	Volibris, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.	18 826,66	bezpłatne	0	62,756
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml, 30 amp.a 1 ml	1 897,49	bezpłatne	0	6324,967
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml	13 324,50	bezpłatne	0	666,225
	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml	33 311,25	bezpłatne	0	666,225
	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml	66 622,50	bezpłatne	0	666,225
Iloprostum+Sildenafilum	Revatio + Ventavis	1 897,49+ 2 131,92	bezpłatne	0	6324,967+ 1,184

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie powyżej wymienionych substancji czynnych w programie Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" [20].

Tabela 24
Terapie II rzutu leczenia TNP uwzględnione w analizie

Substancja czynna		Dawkowanie leków	Źródła danych
II rzut leczenia	Bosentan	Leczenie należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę.	[20]
	Sildenafil w skojarzeniu z iloprostem	20 mg 3 razy dziennie	
	Iloprost w skojarzeniu z sildenafilem oraz w monoterapii	2,5 µg lub 5,0 µg na 1 inhalację (rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 µg w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 µg; w przypadku złej tolerancji dawki 5 µg, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 µg) Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8.	
	Ambrisentan	5 mg raz na dobę	
	Treprostynii	Lek podaje się w sposób określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dawkowanie leku dostosowane jest do masy ciała - dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg/min. Następnie dawka jest zwiększana w zależności od tolerancji leczenia i efektu klinicznego. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/min.	

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Ventavis [6] w analizie założono, że w trakcie 1 inhalacji iloprostem zużyta zostaje 1 ampułka preparatu Ventavis (zawierająca 10 µg = 0,01 mg iloprostu). Oznacza to, iż niezależnie od wielkości przyjmowanej dawki (2,5 µg lub 5,0 µg na 1 inhalację) zużycie iloprostu wynosi 10 µg podczas 1 inhalacji. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. ██████████) w analizie przyjęto średnią liczbę inhalacji iloprostem wynoszącą 7,5 na dobę (prawie wszyscy pacjenci stosujący iloprost w kombinacji z sildenafilem otrzymują maksymalną liczbę inhalacji określoną w programie lekowym – 8 na dobę [20]). Na podstawie zapisów w programie lekowym [20], a także Charakterystyki produktu leczniczego [7] nie można określić wysokości średniej dziennej dawki treprostynilu. Dawkę dzienną tej substancji w analizie (2,24 mg) przyjęto korzystając z opublikowanej analizy minimalizacji kosztów *Einarson 2005* [8].

W tabeli poniżej zaprezentowano kalkulację dziennego kosztu stosowania poszczególnych terapii II rzutu leczenia TNP w ramach PL [20].

Tabela 25
Kalkulacja kosztu terapii II rzutu TNP w ramach PL

Substancja czynna	Koszt NFZ za 1 mg [PLN]	Dawka dzienna [mg]	Koszt/dzień/ persp. NFZ [PLN]
Sildenafilum	1,184	60 (=3*20)	71,06
Bosentanum	0,725	250 (=2*125)	181,17
Ambrisentanum	62,756	5	313,78
Iloprostum	6 324,967	0,075 (=0,01*7,5)	474,37
Treprostynilum	666,225	2,24	1492,34

Substancja czynna	Koszt NFZ za 1 mg [PLN]	Dawkę dzienną [mg]	Koszt/dzień/persp. NFZ [PLN]
Iloprostum+Sildenafilum	6 324,967+ 1,184	60+0,075	545,44

4.5.3. Koszty podania leków w ramach programu lekowego

Zgodnie z praktyką kliniczną w programie lekowym TNP (opinia eksperta medycznego prof. ██████████) w analizie przyjęto, że pacjent stosuje leki w warunkach domowych. Raz na miesiąc (lub w przypadku stabilnych pacjentów raz na półtora miesiąca) następuje wydanie leków, które zostaje rozliczone w ramach procedury „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Sytuacja ta dotyczy wszystkich substancji uwzględnionych w bieżącej analizie (brak różnic w kosztach podania pomiędzy poszczególnymi interwencjami). Poniższa tabela przedstawia koszty jednostkowe świadczenia, w ramach którego następuje podanie substancji czynnych stosowanych w programie lekowym.

Tabela 26
Koszt jednostkowy podania leków w ramach PL

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Cena punktu rozliczeniowego [PLN/pkt]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00	[29]

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni rozważanymi w analizie terapiami w ramach II rzutu TNP (w tym MAC+SIL) otrzymują leki w ramach porady ambulatoryjnej, która ma miejsce raz w miesiącu (koszt przypadający na jeden miesiąc wynosi zatem 104,00 PLN).

4.5.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z obowiązującymi zapisami, jak i projektem zmian w programie lekowym *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)* [20, 21] badania diagnostyczne obejmują:

- Badania nieinwazyjne (ocena klasy czynnościowej według NYHA, test 6-minutowego marszu, oznaczenie NT-pro-BNP oraz badanie echokardiograficzne),
- Badania inwazyjne (aktualne badanie hemodynamiczne: cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej, testy wazodylatacyjne).

Na monitorowanie leczenia w ramach programu składają się badania nieinwazyjne (takie same jak wymienione dla diagnostyki w programie), wykonywane co 3 do 6 miesięcy lub w przypadku

pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego oraz badania inwazyjne (cewninkowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej) wykonywane co 12 -24 miesiące, w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, przed włączeniem terapii II rzutu oraz jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia [20].

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych (w tym wykonywanych w ramach monitorowania terapii) realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem określonym dla każdego programu w katalogu ryczałtów [30]. Świadczenie to może być wykazywane w całości nie częściej niż raz w trakcie trwania okresu rozliczeniowego, w trakcie leczenia świadczeniobiorcy w ramach programu lub rozliczane w częściach wykonanych do wysokości nie większej niż wysokość kwoty określonej w katalogu ryczałtów [30].

Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczenia, w ramach którego aktualnie finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym *Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)*. Założono, że po wprowadzeniu refundacji w ramach PL dla macytentany koszt diagnostyki i monitorowania dla macytentanu będzie taki sam jak obowiązujący.

Tabela 27
Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem macytentanu oraz pozostałych leków stosowanych w ramach PL

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli (5.08.08.0000038)	108	52,00	5 616,00	[14, 30]

4.5.5. Zestawienie kosztów

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów leczenia dorosłych pacjentów z TNP, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przypadające na pacjenta na miesiąc (zakładając, że miesiąc ma 30 dni) . Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ.

Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku terapią skojarzoną macytentan wraz z sildenafilem wynoszą 0,00 PLN. Koszty pozostałych substancji stosowanych w ramach leczenia II rzutu w PL pozostają takie same w scenariuszu „istniejącym” jak i „nowym”.

Tabela 28

Zestawienie miesięcznych kosztów przypadających na pacjenta z TNP leczonego w ramach II rzutu w PL

Substancja czynna	Koszty Leków	Podanie	Diąg. i monit.	Łącznie/pacjenta/miesiąc [PLN]	Zródło
macytentan + sildenafil bez RSS	[REDACTED]	104,00	468,00	[REDACTED]	Dane firmy zlecającej, [18, 20, 21, 14, 29, 30, 8]
macytentan + sildenafil z RSS	[REDACTED]			[REDACTED]	
bosentan	5 435,00			6 007,00	
iloprost	14 231,18			14 803,18	
treprostinil	44 770,32			45 342,32	
ambrisentan	9 413,33			9 985,33	
iloprost + sildenafil	16 363,10			16 935,10	

4.6. Proponowany instrument podziału ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kalkulację ceny za opakowanie preparatu Opsumit® w programie lekowym z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

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

op. – opakowanie

4.7. Zużycie zasobów

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem MAC+SIL i pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia II rzutu TNP w PL posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów objętych leczeniem w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 4.4 oraz w kalkulatorze załączonym do analizy (plik *BIA_Opsumit.xlsm*).

Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu, aktualnego, scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30
Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Schemat chemioterapii	Stan aktualny	Scenariusz "istniejący"			Scenariusz "nowy"		
	2015	2015	2016	2017	2015	2016	2017
macytentan + sildenafil	0	0	0	0	0	■	■
bosentan	36	36	40	45	36	36	37
iloprost	13	13	15	17	13	13	14
treprostinil	62	62	70	79	62	63	65
ambrisentan	8	8	9	11	8	8	9
iloprost + sildenafil	76	76	86	97	76	78	79
Łącznie	196	196	221	249	196	■	■

* zgodnie z szacunkami produkt leczniczy Opsumit® będzie dostępny w ramach programu lekowego w II rzucie leczenia od stycznia 2016 r.;

4.8. Wyniki analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia pacjentów z TNP w II klasie czynnościowej wg WHO w ramach II rzutu w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2015-2017, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2015). Oszacowań dokonano w kalkulatorze wykonanym w programie MS® Office Excel (plik *BIA_Opsumit.xlsm*). Wyniki, wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych, przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.8.1. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z TNP w II FC wg WHO w ramach II rzutu leczenia, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Opsumit® stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem, w latach 2016-2017, bez uwzględnienia RSS.

Tabela 31
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Opsumit® – analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS

Parametr	Stan aktualny, rok 2015 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Koszty programu lekowego z zastosowaniem MAC+SIL	0	0	0	█	█	█	█
Koszt macytentanu (leku Opsumit®)	0	0	0	█	█	█	█
Koszt sildenafilu	0	0	0	570 644	1 167 226	570 644	1 167 226
Koszt związany z podaniem leków	0	0	0	27 456	56 160	27 456	56 160
Koszty diag. i monit.	0	0	0	123 552	252 720	123 552	252 720
Koszty pozostałych terapii	56 001 595	63 076 086	71 044 272	56 787 055	58 180 346	-6 289 031	-12 863 927
Koszty leków	54 656 922	61 561 545	69 338 405	55 423 522	56 783 358	-6 138 023	-12 555 047
Koszty podania leków	2 369 672	2 669 024	3 006 193	2 402 908	2 461 864	-266 116	-544 329
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 275 100	2 562 506	2 886 219	2 307 010	2 363 614	-255 496	-522 605
Całkowite wydatki	56 001 595	63 076 086	71 044 272	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	█	█	█	█

W przypadku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w ramach II rzutu leczenia TNP od stycznia 2016 r. roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o [REDACTED] w 2016 roku oraz [REDACTED] w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Opsumit® w latach 2015-2017, bez uwzględnienia RSS przedstawiono na poniższym wykresie.



4.8.2. Analiza podstawowa z uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane koszty ponoszone przez budżet NFZ na leczenie dorosłych pacjentów z TNP w III FC wg WHO w ramach II rzutu leczenia, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Opsumit®, w latach 2016-2017, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 32
Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Opsumit® – analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

Parametr	Stan aktualny, rok 2015 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Koszty programu lekowego z zastosowaniem MAC+SIL	0	0	0	█	█	█	█
Koszt macytentanu (leku Opsumit®)	0	0	0	█	█	█	█
Koszt sildenafilu	0	0	0	570 644	1 167 226	570 644	1 167 226
Koszt związany z podaniem leków	0	0	0	27 456	56 160	27 456	56 160
Koszty diag. i monit.	0	0	0	123 552	252 720	123 552	252 720
Koszty pozostałych terapii	56 001 595	63 076 086	71 044 272	56 787 055	58 180 346	-6 289 031	-12 863 927
Koszty leków	54 656 922	61 561 545	69 338 405	55 423 522	56 783 358	-6 138 023	-12 555 047
Koszty podania leków	2 369 672	2 669 024	3 006 193	2 402 908	2 461 864	-266 116	-544 329
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 275 100	2 562 506	2 886 219	2 307 010	2 363 614	-255 496	-522 605
Całkowite wydatki	56 001 595	63 076 086	71 044 272	█	█	█	█
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	█	█	█	█

W przypadku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w ramach II rzutu leczenia TNP od stycznia 2016 r. roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o ██████████ w 2016 roku oraz ██████████ w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”, przy uwzględnieniu RSS.

Graficzne przedstawienie wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Opsumit® w latach 2015-2017, bez uwzględnienia RSS przedstawiono na poniższym wykresie.



4.8.3. Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (bez uwzględnienia RSS).

4.8.3.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Istotnym parametrem wpływającym na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą kierowani do programu lekowego z udziałem macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem oraz całkowita populacja pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego.

W scenariuszu minimalnym wykorzystano dane dotyczące populacji chorych na TNP oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych z założeniem minimalnego odsetka pacjentów w III FC (██████ - opinia eksperta medycznego ██████████). Natomiast do oszacowania populacji do scenariusza maksymalnego wykorzystano również populację z TNP oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych oraz maksymalną wartość odsetka pacjentów w III FC (76% - na podstawie opinii eksperta zawartej w ankiecie dołączonej do analizy [24]). Ponadto w scenariuszu minimalnym założono, że ██████ pacjentów w 1 roku refundacji oraz ██████ w drugim roku refundacji przejdzie na terapię skojarzoną MAC+SIL, zaś w scenariuszu maksymalnym odpowiednio ██████ oraz ██████ pacjentów (wartości

skrajne dostarczonych prognoz firmy zlecającej). Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *BIA_Opsumit.xlsm*, arkusz: „zużycie leków w PL”). Szczegóły dotyczące założeń przyjętych w scenariuszach wraz ze źródłem danych zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Liczebność populacji docelowej w porównywanym scenariuszach

Szacowanie populacji docelowej	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Źródła danych
Scenariusz podstawowy	196	■	■	[Tabela 11]
w tym liczba pacjentów otrzymujących schemat MAC+SIL	0	■	■	Dane dostarczone przez firmę zlecającą
Scenariusz minimalny	153	■	■	[Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5]
w tym liczba pacjentów otrzymujących schemat MAC+SIL	0	■	■	Dane dostarczone przez firmę zlecającą
Scenariusz maksymalny	194	■	■	[Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5]
w tym liczba pacjentów otrzymujących schemat MAC+SIL	0	■	■	Dane dostarczone przez firmę zlecającą

4.8.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w przypadku rozważenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia TNP, w ramach programu lekowego, bez uwzględnienia RSS.

Tabela 34
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

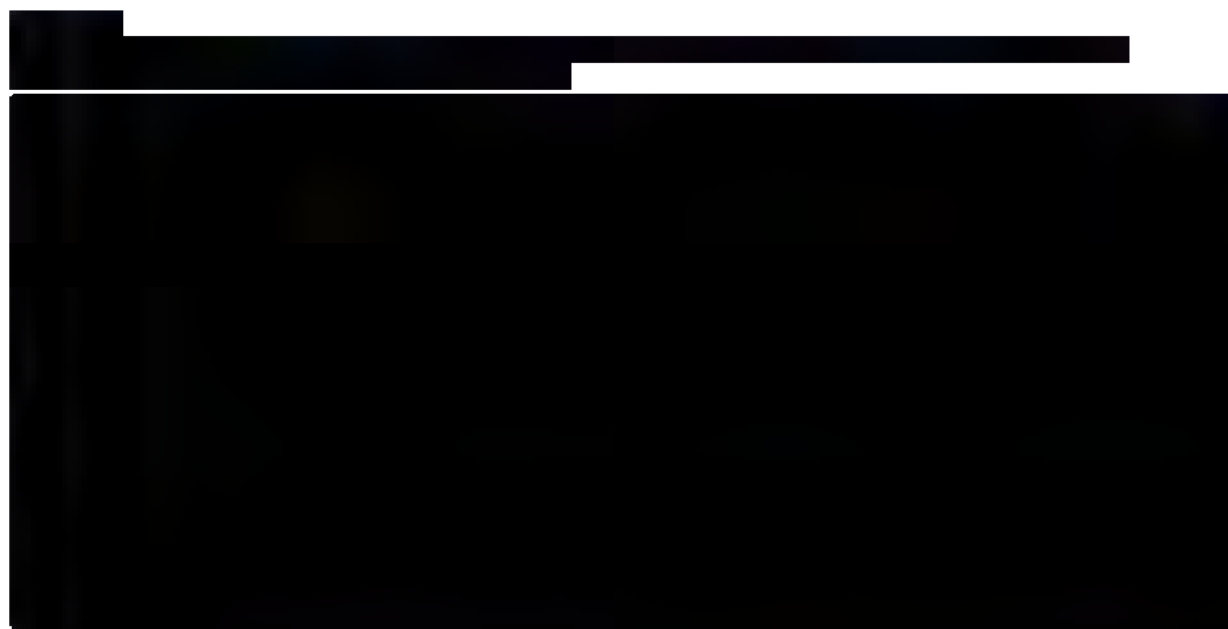
Parametr	Stan aktualny, rok 2015 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Całkowite wydatki – analiza podstawowa	56 001 595	63 076 086	71 044 272				
Scenariusz minimalny							
Koszty programu lekowego z zastosowaniem MAC+SIL	0	0	0				
Koszt macytentanu (leku Opsumit®)	0	0	0				
Koszt sildenafilu	0	0	0	518 767	1 037 534	518 767	1 037 534
Koszt związany z podaniem leków	0	0	0	24 960	49 920	24 960	49 920
Koszty diag. i monit.	0	0	0	112 320	224 640	112 320	224 640
Koszty pozostałych terapii	43 708 318	54 656 853	68 376 578	48 939 552	56 941 977	-5 717 301	-11 434 601
Koszty leków	42 658 824	53 344 469	66 734 766	47 764 448	55 574 724	-5 580 021	-11 160 041
Koszty podania leków	1 849 490	2 312 770	2 893 311	2 070 846	2 409 464	-241 924	-483 848
Koszty diagnostyki i monitorowania	1 775 678	2 220 469	2 777 842	1 988 200	2 313 304	-232 269	-464 538
Całkowite wydatki	43 708 318	54 656 853	68 376 578				
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-				
Scenariusz maksymalny							
Koszty programu lekowego z zastosowaniem MAC+SIL	0	0	0				
Koszt macytentanu (leku Opsumit®)	0	0	0				
Koszt sildenafilu	0	0	0	648 459	1 296 918	648 459	1 296 918
Koszt związany z podaniem leków	0	0	0	31 200	62 400	31 200	62 400

Parametr	Stan aktualny, rok 2015 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Koszty diag. i monit.	0	0	0	140 400	280 800	140 400	280 800
Koszty pozostałych terapii	55 363 870	69 232 014	86 610 333	62 085 388	72 317 081	-7 146 626	-14 293 252
Koszty leków	54 034 510	67 569 661	84 530 703	60 594 635	70 580 652	-6 975 026	-13 950 052
Koszty podania leków	2 342 687	2 929 509	3 664 861	2 627 104	3 060 051	-302 405	-604 810
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 249 192	2 812 595	3 518 600	2 522 258	2 937 927	-290 336	-580 672
Całkowite wydatki	55 363 870	69 232 014	86 610 333				
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-				

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu II rzutu TNP od stycznia 2016 roku oszczędności inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze odpowiednio o [REDACTED] w 2016 roku oraz o [REDACTED] w 2017 roku.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu II rzutu TNP od stycznia 2016 roku oszczędności inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe odpowiednio o [REDACTED] w 2016 roku oraz o [REDACTED] w 2017 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację produktu leczniczego Opsumit® bez uwzględnienia RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.



4.8.3.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w przypadku rozważenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia TNP, w ramach programu lekowego, z uwzględnieniem RSS.

Tabela 35
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

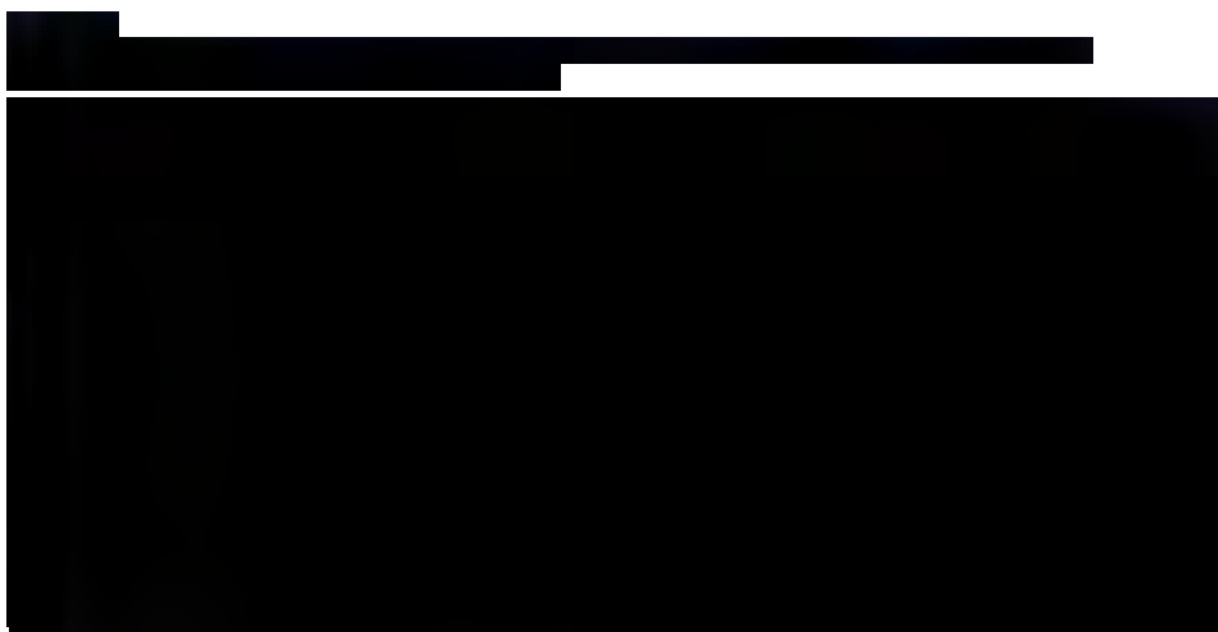
Parametr	Stan aktualny, rok 2015 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
Całkowite wydatki – analiza podstawowa	56 001 595	63 076 086	71 044 272						
Scenariusz minimalny									
Koszty programu lekowego z zastosowaniem MAC+SIL	0	0	0						
Koszt macytentanu (leku Opsumit®)	0	0	0						
Koszt sildenafilu	0	0	0	518 767	1 037 534	518 767	1 037 534	1 037 534	
Koszt związany z podaniem leków	0	0	0	24 960	49 920	24 960	49 920	49 920	
Koszty diag. i monit.	0	0	0	112 320	224 640	112 320	224 640	224 640	
Koszty pozostałych terapii	43 708 318	54 656 853	68 376 578	48 939 552	56 941 977	-5 717 301	-11 434 601	-11 434 601	
Koszty leków	42 658 824	53 344 469	66 734 766	47 764 448	55 574 724	-5 580 021	-11 160 041	-11 160 041	
Koszty podania leków	1 849 490	2 312 770	2 893 311	2 070 846	2 409 464	-241 924	-483 848	-483 848	
Koszty diagnostyki i monitorowania	1 775 678	2 220 469	2 777 842	1 988 200	2 313 304	-232 269	-464 538	-464 538	
Całkowite wydatki	43 708 318	54 656 853	68 376 578						
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-						
Scenariusz maksymalny									
Koszty programu lekowego z zastosowaniem MAC+SIL	0	0	0						
Koszt macytentanu (leku Opsumit®)	0	0	0						

Parametr	Stan aktualny, rok 2015 [PLN]	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Koszt sildenafilu	0	0	0	648 459	1 296 918	648 459	1 296 918
Koszt związany z podaniem leków	0	0	0	31 200	62 400	31 200	62 400
Koszty diag. i monit.	0	0	0	140 400	280 800	140 400	280 800
Koszty pozostałych terapii	55 363 870	69 232 014	86 610 333	62 085 388	72 317 081	-7 146 626	-14 293 252
Koszty leków	54 034 510	67 569 661	84 530 703	60 594 635	70 580 652	-6 975 026	-13 950 052
Koszty podania leków	2 342 687	2 929 509	3 664 861	2 627 104	3 060 051	-302 405	-604 810
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 249 192	2 812 595	3 518 600	2 522 258	2 937 927	-290 336	-580 672
Całkowite wydatki	55 363 870	69 232 014	86 610 333				
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-				

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu II rzutu TNP od stycznia 2016 roku oszczędności inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są mniejsze odpowiednio o ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ 2017 roku.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu maksymalnym w wyniku wprowadzenia refundacji w wyniku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w leczeniu II rzutu TNP od stycznia 2016 roku oszczędności inkrementalne płatnika publicznego za usługi zdrowotne w porównaniu do oszczędności inkrementalnych uzyskanych w analizie podstawowej są większe odpowiednio o ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ w 2017 roku.

Graficzne przedstawienie wyników analizy scenariuszy skrajnych rozważającej refundację produktu leczniczego Opsumit® z uwzględnieniem RSS, w przyjętym horyzoncie czasowym przedstawiono na poniższym wykresie.



4.9. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała spadek kosztów refundacji [26] nie było konieczności przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej.

4.10. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Macytentan (Opsumit®) jest substancją dostępną w postaci tabletek powlekanych (10 mg), wydawaną z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz). Leczenie macytentanem

powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków stosowanych w TNP [5]. Obecnie macytentan nie jest refundowany ze środków NFZ.

Wprowadzenie refundacji macytentanu stosowanego w II rzucie leczenia TNP u pacjentów w III klasie czynnościowej wg WHO w ramach leków stosowanych w programach lekowych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Refundacja macytentanu w ramach programu lekowego leczenia TNP nie wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Lek Opsumit® podawany byłby w postaci tabletek, a więc w sposób, w jaki często praktykowane jest podawanie leków – nie wiązałoby się to z dodatkowymi kosztami przeszkolenia personelu; nie zaistniałaby też potrzeba utworzenia nowych wytycznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

4.11. Aspekty społeczne i etyczne

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest chorobą rzadką, która dotyczy krążenia płucnego. Częstość jego występowania w polskiej populacji dorosłych waha się w granicach 5-15 osób na 1 mln populacji w latach 2008-2013 [15]. Współczynnik zapadalności na tętnicze nadciśnienie płucne waha się od 0,7 do 2,8 osoby na 1 mln populacji w ciągu roku w latach 2008-2013 [15]. TNP kwalifikowane jest do grupy chorób ultraradkich (chorobowość nie przekraczająca 5 osób na 10 tys. populacji).

Populację korzystającą z leczenia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem będą stanowili dorośli pacjenci z TNP po nieskutecznym leczeniu I rzutu, będący w III klasie czynnościowej (FC) według WHO. Spodziewana jest duża korzyść zdrowotna, szczególnie w postaci twardych punktów końcowych takich jak redukcja ryzyka zgonu lub zachorowania (pogorszenia się choroby), poprawiając wydolność wysiłkową, jak również stan ogólny chorych mierzony jako poprawa klasy FC-WHO. Leczenie macytentanem w połączeniu z sildenafilem prowadzi do poprawy jakości życia i jest dobrze tolerowane przez chorych [11].

Lek Opsumit® zawiera macytentan (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe; kod ATC: C02KX04) - doustny, silny antagonist receptorów endoteliny (ERA, ang. *endothelin receptor antagonist*). Działa on na receptory ETA jak i ETB; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ETA niż ETB w warunkach *in vitro*. Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ETA i ETB) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak TNP, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzanie organów [5]. Leczenie macytentanem musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu TNP. W leczeniu TNP, zalecana dawka macytentanu (podawanego w skojarzeniu z sildenafilem) wynosi 10 mg na dobę w postaci tabletek polekanych [5, 21]. Zaleca się prowadzenie długotrwałej terapii leczenia TNP. Macytentan jest lekiem sierocym zarejestrowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego zarówno w monoterapii jak również jako leczenie skojarzone.

Obecnie w Polsce macytentan nie jest refundowany przez budżet NFZ w ramach obecnego programu lekowego: „Leczenie nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [20]. Eksperti ubolewają, że terapia skojarzona MAC+SIL nie jest finansowana w Polsce, mimo jej szerokiego użycia w krajach zachodniej Europy i w USA.

Refundacja mactentanu w ramach programu zdrowotnego leczenia TNP nie faworyzowałaby żadnej z grup pacjentów, a dostęp do tej technologii medycznej byłby równy dla wszystkich pacjentów oraz stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby tej grupy pacjentów. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z TNP po nieskutecznym leczeniu I rzutu w ramach programu lekowego. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami dla samych pacjentów, może poprzez poprawę jakości życia, zmniejszyć konieczność opieki nad chorym ze strony osób trzecich i w konsekwencji – w szerszej perspektywie społecznej – zwiększyć ich produktywność.

W przypadku refundacji macytentanu w ramach II rzutu leczenia TNP nie powinno dojść do faworyzowania żadnej grupy pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie czy zjawiska nierównego dostępu do technologii przy jednakowych potrzebach. Produkt leczniczy Opsumit® powinien być dostępny dla wszystkich chorych, którzy kwalifikują się do leczenia macytentanem w ramach PL i spełniają kryteria określone w charakterystyce produktu leczniczego.

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż chorzy ją stosujący oraz ich opiekunowie. Nie spowoduje ona ponadto problemów społecznych takich, jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, groźba braku akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, powodowanie lub zmiana stygmatyzacji, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci. Nie stoi ona również w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stworzy konieczności dokonania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałuje też na prawa pacjenta i prawa człowieka. Procedura stosowania rozważanej technologii nie nakłada szczególnych wymogów (konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na zastosowanie technologii, potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania, potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania).

Decyzja o refundacji macytentanu w ramach programu lekowego nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarzałyby konieczności dokonania zmian w prawie. Wiązałyby się jedynie z wprowadzeniem zmian do obecnego programu lekowego i włączeniem go do „Wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych”.

Zdaniem specjalistów każdy pacjent powinien mieć taki sam dostęp do najskuteczniejszych terapii TNP, a jednocześnie powinien być traktowany indywidualnie ze względu na specyficzny przebieg choroby.

4.12. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji macytentanu (produkt leczniczy Opsumit®) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) w latach 2016-2017, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016 roku.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2016-2017), zakładającego brak refundacji macytentanu (produktu leczniczego Opsumit®) stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z TNP będących w III FC wg WHO w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2016-2017), w którym macytentan (od stycznia 2016 r.) w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z TNP będących w III FC wg WHO uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

4.12.1. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Wyniki bez uwzględnienia RSS:

W przypadku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z TNP będących w III FC wg WHO od stycznia 2016 r. roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki z uwzględnieniem RSS:

W przypadku wprowadzenia refundacji macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia dorosłych pacjentów z TNP będących w III FC wg WHO od stycznia 2016 r. roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o ██████████ w 2016 roku oraz o ██████████ w 2017 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Opsumit® w skojarzeniu z sildenafilem przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 36
Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	2016	2017
Bez uwzględnienia RSS		
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Scenariusz minimalny	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████
Z uwzględnieniem RSS		
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Scenariusz minimalny	██████████	██████████
Scenariusz maksymalny	██████████	██████████

4.12.2. Wniosek końcowy

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do produktu leczniczego Opsumit® umożliwi chorym z TNP po niepowodzeniu terapii I rzutu dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii.

Należy podkreślić, że refundacja, obok wpływu na budżetu płatnika publicznego, wiąże się również ze znacznymi profitami. Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Opsumit® (w skojarzeniu z sildenafilem) jako leczenia II rzutu w ramach wnioskowanego programu lekowego wiąże się z oszczędnościami budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszącymi od ██████████ w pierwszym roku do ██████████ w drugim roku refundacji oraz od ██████████ w 2016 roku do ██████████ w 2017 roku odpowiednio przy braku uwzględnienia RSS oraz przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka.

5. ZAŁĄCZNIKI

5.1. Ceny leków uwzględnionych w analizie

Tabela 37

Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, bosentan, tadalafil, treprostynil, ambrisentan

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [PLN/mg]
Sildenafilum	Revatio® tabl. powl., 20 mg	90 tabl.	5909990423040	1076.0, Sildenafilum	2 131,92	bezpłatne	0	1,184
	Bopaho, tabl. powl., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807		2 536,34	bezpłatne	0	0,725
Bosentanum	Bopaho, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	5909991102869		5 072,67	bezpłatne	0	0,725
	Bosentan Sandoz, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	5909991100063	1056.0, Bosentan	5 072,67	bezpłatne	0	0,725
	Stayveer, tabl. powl., 0,125 g	56 tabl.	7640161080027		5 072,67	bezpłatne	0	0,725
Tadalafilum	Adcirca, tabl. powl., 20 mg	56 tabl.	5909990779772	1119.0, Tadalafil	2 244,07	bezpłatne	0	2,004

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [PLN/mg]
Iloprost	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.a 1 ml	5909990609079	1063.0, Iloprost	1 897,49	bezpłatne	0	6324,967
	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046805	1083.0, Treprostynilium	13 324,5	bezpłatne	0	666,225
	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046850		66 622,5	bezpłatne	0	666,225
Ambrisentan	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046867	1103.0, Ambrisentan	9 413,33	bezpłatne	0	62,756
	Vollibris, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990643165		18 826,66	bezpłatne	0	62,756
	Vollibris, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990643189					

na podstawie [18]

6. SPIS TABEL

Tabela 1 Leki dostępne w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [18]	14
Tabela 2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
Tabela 3 Chorobowość, zapadalność oraz śmiertelność – dorośli w Polsce z TNP.....	17
Tabela 4 Prognozowana liczba pacjentów dorosłych z TNP w Polsce.....	17
Tabela 5 Wartości, na podstawie których oszacowano populację docelową	18
Tabela 6 Szacowana roczna liczba pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2015-2017 skalkulowana na podstawie danych epidemiologicznych	19
Tabela 7 Liczba osób dorosłych z TNP leczonych w ramach PL	20
Tabela 8 Liczba pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach PL w latach 2009-2013.....	20
Tabela 9 Udziały w rynku poszczególnych leków stosowanych w ramach PL.....	21
Tabela 10.....	22
Tabela 11.....	22
Tabela 12 Zestawienie oszacowań liczebności populacji	23
Tabela 13 Udziały uwzględnionych leków stosowanych w populacji docelowej – stan aktualny, scenariusz „istniejący”	24
Tabela 14 Udział MAC+SIL w II rzucie leczenia TNP, u pacjentów w III FC wg WHO	25
Tabela 15 Udziały uwzględnionych schematów – stan aktualny, scenariusz „nowy”	26
Tabela 16.....	27
Tabela 17 Kalkulacja ceny produktu leczniczego Opsumit® w programie lekowym - scenariusz „nowy” (lata 2016-2017)	27
Tabela 18 Wartość refundacji NFZ i odpłatność pacjenta za opakowanie produktu Opsumit® w ramach programu lekowego	28
Tabela 19.....	28
.....	28
.....	28
.....	29
.....	29
Tabela 23 Koszty jednostkowe substancji stosowanych w ramach PL [20]	29
Tabela 24 Terapie II rzutu leczenia TNP uwzględnione w analizie.....	31
Tabela 25 Kalkulacja kosztu terapii II rzutu TNP w ramach PL.....	31
Tabela 26 Koszt jednostkowy podania leków w ramach PL	32
Tabela 27 Diagnostyka w programie lekowym z zastosowaniem macytentanu oraz pozostałych leków stosowanych w ramach PL.....	33
Tabela 28 Zestawienie miesięcznych kosztów przypadających na pacjenta z TNP leczonego w ramach II rzutu w PL.....	34
.....	34
.....	34

Tabela 30 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego	35
Tabela 31 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Opsumit® – analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.....	37
Tabela 32 Przewidywane wydatki budżetu NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Opsumit® – analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS	39
Tabela 33. Liczebność populacji docelowej w porównywanych scenariuszach	41
Tabela 34 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS	42
Tabela 35 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	45
Tabela 36 Wyniki analizy wpływu na budżet: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach.....	51
Tabela 37 Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, bosentan, tadalafil, treprostynil, ambrisentan	53

7. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Udziały w rynku poszczególnych terapii – scenariusz „istniejący”	24
.....	26
.....	38
.....	40
.....	44
.....	47



8. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Zarys założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”	13
--	-----------

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 217/2014 z dnia 15 września 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie odjęcia refundacją produktu leczniczego: Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek oraz Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej; w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10 I27, I27.0)”.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku: Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek oraz Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10 I27, I27.0). Nr: AOTM-BP-4351-2/2014. Data ukończenia: wrzesień 2014
4. Badesch B. D., Raskob G. E., C.G. Elliott. Pulmonary Arterial Hypertension Baseline Characteristics From the REVEAL Registryopinia. CHEST 2010; 137(2):376–387
5. Charakterystyka produktu leczniczego – Opsumit® (macytentan), materiały dostarczone przez Zleceniodawcę.
6. Charakterystyka produktu leczniczego – Ventavis® (iloprost).
7. Charakterystyka produktu leczniczego – Remodulin® (treprostinil).
8. Einarson T.R., Granton J.T., Vicente C., et al. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: a Canadian analysis. Can Respir J 2005; 12(8) 419-425
9. Frost A.E., Badesch B.D., Barst R. J., et al. The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States How REVEAL Differs From Historic and Non-US Contemporary Registries CHEST 2011; 139(1):128–137.
10. Galiè N., Corris P.A., Frost A., et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013.
11. Gomułka-Piłat A., Lipińska M., Augustyńska J., Walczak J. Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem – analiza efektywności klinicznej. Kraków 2014: INAR Laser CEE (praca niepublikowana).
12. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia>
13. Humbert M, Stibon O, Chaouat A, et al. *Pulmonary Arterial Hypertension in France, Results from a National Registry*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023-1030
14. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 10.09.2013 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
15. Kurzyńska M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. 3 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Białystok 8-9.11 2013 r.
16. Kurzyńska M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w AD 2012. 2 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Warszawa 16-17.11 2012 r.

17. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
19. Peacock A. J., Murphy N. F., McMurray J. J. V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-109
20. Program lekowy: „ Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Zał. B.31. do Obwieszczenia MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. str. 558-568.
21. Projekt programu lekowego: „ Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” dostarczony przez Wnioskodawcę (firmę *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.*).
22. Pulido T., Rubin L.J. and Simonneau G.. Macitentan and pulmonary arterial hypertension. *N.Engl.J.Med.* 370, no. 1(January 2014):82-83.
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
24. Stawowczyk E. , Holko P., Kawalec P. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika dla stosowania tadalafilu (Adcirca) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów. Kraków lipiec 2012 (praca niepublikowana)
25. Szczeklik A. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2013. s. 429-439
26. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
27. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych”).
28. Załącznik nr 5 do Zarządzenia nr 57/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)”).
29. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
30. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog ryczałtów za diagnostykę



w programach lekowych”). Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).