

**Veletri[®] (epoprostenol) stosowany
w terapii skojarzonej z inhibitorem
PDE-5 oraz antagonistą
receptorów endoteliny w leczeniu
tętniczego nadciśnienia płucnego
analiza wpływu na system ochrony
zdrowia**

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, 15 luty 2017



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	8
1.2.1. Populacja	8
1.2.2. Perspektywa.....	9
1.2.3. Horyzont czasowy	9
1.2.4. Źródła danych	9
1.2.5. Porównywane scenariusze.....	9
1.2.6. Forma przedstawienia wyników	10
1.2.7. Dyskontowanie.....	10
1.2.8. Współczynnik compliance	10
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI	10
1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	11
1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację.....	16
1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	17
1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie.....	17
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	18
1.4.1. Prognozy udziałów w rynku	18
1.4.2. Udziały poszczególnych substancji w klasach leków.....	20
1.5. KOSZTY.....	21
1.5.1. Koszty epoprostenolu.....	22
1.5.2. Koszty pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych dla tętniczego nadciśnienia płucnego	23
1.5.3. Pozostałe koszty o charakterze różniącym.....	26
1.5.3.1. Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków oraz z założeniem cewnika do podania epoprostenolu	26
1.5.3.2. Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych.....	27
1.5.4. Koszt leczenia posocznicy.....	27
1.6. ŚMIERTELNOŚĆ.....	28
1.7. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	28
1.7.1. Zużycie zasobów.....	28
1.7.2. Analiza podstawowa: wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL.....	29
1.7.3. Analiza podstawowa: wariant bez instrumentów dzielenia ryzyka	30
1.7.4. Analiza wrażliwości	31
1.7.5. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego.....	33
1.8. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	33
1.9. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	35

1.10. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE.....	35
2. ZAŁĄCZNIK 1: KALKULACJA ROCZNEGO KOSZTU TERAPII W OPARCIU O DANE Z KOMUNIKATU DGL NFZ ZA OKRES 01.-10.2016	37
3. ZAŁĄCZNIK 2: KALKULACJA ROCZNEGO KOSZTU TERAPII W OPARCIU O DANE Z OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 28 GRUDNIA 2016 R.	38
4. ZAŁĄCZNIK 3: SPRAWOZDANIE Z DZIAŁALNOŚCI NFZ ZA II KWARTAŁ 2016 ROKU: DANE ŹRÓDŁOWE....	40
5. PIŚMIENNICTWO.....	41
6. SPIS TABEL	44
7. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	46

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Eksperti kliniczni uczestniczący w pracach nad raportem

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: 30 grudzień 2016 r.

Data zakończenia aktualizacji analizy: 15 luty 2017 r. (obejmuje uwzględnienie decyzji refundacyjnej z dnia 6. lutego 2017 roku dla produktów Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 0,5 mg oraz Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1,5 mg obowiązującej od 01.03.2017 [REDAKTOWANE])

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

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

INDEKS SKRÓTÓW

AMB	ambrisentan
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOS	bosentan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Definiowana dzienna dawka
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptorów endoteliny (ang. endothelin receptor antagonist)
FC	klasa funkcjonalna (ang. <i>functional class</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MAC	macytentan
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAH	(ang.) Pulmonary arterial hypertension (tętnicze nadciśnienie płucne)
PDE-5i	inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (ang. phosphodiesterase type 5 inhibitor)
PH	(ang.) Pulmonary hypertension (nadciśnienie płucne)
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
SIL	sildenafil
TNP	Tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	treprostynil
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i, sildenafil) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w ramach programu lekowego.

Analiza z dnia 30. grudnia 2016 r. i aktualizacja analizy zostały przeprowadzone na zlecenie firmy Actelion Pharma Polska Sp. z o.o. Aktualizacja dokumentu wynika z uzyskania przez Wnioskodawcę nowej decyzji refundacyjnej z dnia 6. lutego 2017 roku dla produktów Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 0,5 mg oraz Veletri proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1,5 mg obowiązującej od 01.03.2017 [REDACTED].

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2017-2018).

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

- Scenariusza „istniejącego”, (lata 2017 – 2018) zakładającego zachowanie aktualnej praktyki klinicznej leczenia TNP w Polsce (brak wprowadzenia finansowania ze środków publicznych jakiejkolwiek nowej technologii medycznej).
- Scenariusza „nowego”, (lata 2017 – 2028) zakładającego wprowadzenie finansowania epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie wpływu na budżet dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano łączne wydatki płatnika publicznego przeznaczone na refundację trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA oraz różnicę kosztów całkowitych dla sytuacji odpowiadających założeniom obu analizowanych scenariuszy (koszt inkrementalny).

Populację docelową dla terapii epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny stanowią następujące grupy pacjentów:

- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS), w wieku od 18 lat, z IV klasą czynnościową (FC) według WHO w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani);
- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); w wieku od 18 lat, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego, uwzględniając instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL.

Przy założeniu kosztów jednostkowych substancji czynnych refundowanych w ramach programów lekowych dla TNP na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia, w przypadku wprowadzenia refundacji terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Wnioski końcowe

Obecnie nie ma w Polsce dostępu do terapii trójlekowej refundowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Pacjenci wymagający leczenia terapią swoistą trójlekową [REDAKTOWANE] pozostają w fazie przedłużonej wielu badań klinicznych (na przykład [REDAKTOWANE]) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wprowadzenie refundacji epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w ramach programu lekowego umożliwi pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym dostęp do leczenia zgodnego z uznaną w innych krajach europejskich praktyką kliniczną, wpisującą się w zalecenia najnowszych Wytycznych ESC/ERS z 2015 roku. Finansowanie z środków płatnika publicznego skojarzonej terapii trójlekowej stanowi szansę na osiągnięcie poprawy klinicznej w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, w której występuje wysoka śmiertelność.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w ramach programu lekowego.

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy *Actelion Pharma Polska*.

1.2. Metodyka i założenia

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 [33] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wprowadzenia refundacji terapii trójlekowej EPO+PDE-5i+ERA. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2013, dołączonym do niniejszego dokumentu.

Zapisy projektowanego programu lekowego dla terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor PDE-5+antagonista receptorów endoteliny w leczeniu TNP wskazują wyłącznie sildenafil jako możliwy do podania pacjentom inhibitor fosfodiesterazy typu 5. Dlatego w analizie nazwa *epoprostenol+sildenafil+ antagonist receptorów endoteliny* (EPO+SIL+ERA) stosowana jest zamiennie z nazwą *epoprostenol+inhibitor PDE-5+antagonista receptorów endoteliny* (EPO+PDE-5i+ERA).

1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym będący w IV klasie czynnościowej według WHO:

- nowo zdiagnozowani, bez wcześniejszego leczenia,
- u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia skutkujące przejściem do IV FC WHO oraz koniecznością zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada populacji zdefiniowanej we wniosku o refundację. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [33].

1.2.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny przeprowadzono, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [1], dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2017-2018).

1.2.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano:

- Źródła danych populacyjnych: retrospektywne badania kliniczne, prezentacje dot. faktycznej liczby chorych z TNP w Polsce, w tym leczonych w ramach programów lekowych, opinia eksperta klinicznego (liczba pacjentów kwalifikująca się do leczenia terapią trójlekową); raport z konsultacji z ekspertem klinicznym został umieszczony w osobnym dokumencie załączonym do bibliografii dla raportu HTA.
- Źródła danych kosztowych: Komunikaty DGL NFZ, Obwieszczenia Ministra Zdrowia, taryfikatory NFZ, Sprawozdanie z działalności NFZ.

1.2.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza istniejącego i scenariusza nowego.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna leczenia TNP w Polsce oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej. Założono zatem, że w ramach programu lekowego, nie zostanie dopuszczona do stosowania wnioskowana interwencja.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w ramach wnioskowanego programu lekowego. Finansowanie stosowania terapii trójlekowej EPO+PDE-5i+ERA wpłynie na praktykę

kliniczną: w porównaniu z aktualnym sposobem postępowania zmianie ulegną udziały w rynku poszczególnych schematów terapii stosowanych w populacji pacjentów będących w IV klasie czynnościowej zgodnie z klasyfikacją WHO.

1.2.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego, tj. koszt inkrementalny. W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, której założenia zaprezentowano w rozdziale 0

1.2.7. Dyskontowanie

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

1.2.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania w oparciu o definiowaną dzienną dawkę – DDD). W ramach programu lekowego pacjenci zostają objęci regularną kontrolą, co pozwala zachować poziom dawkowania zgodny z zaleceniami lekarza prowadzącego. Co więcej, w przypadku chorych będących w IV klasie czynnościowej WHO występuje konieczność podawania prostacyklin w postaci ciągłej infuzji dożylniej (epoprostenol, treprostynil) lub wlewu podskórnego (treprostynil), a zaprzestanie ich przyjmowania (bądź samowolne zmniejszenie maksymalnej dawki podtrzymującej) skutkowałoby nagłym pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta.

1.3. Oszacowanie populacji

Nadciśnienie płucne (PH) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ≥ 25 mm Hg w spoczynku, oznaczony w cewnikowaniu prawego serca. [8]

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP, [ang. PAH], grupa 1.) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH i naczyniowym oporem płucnym > 3 jednostek Wooda, przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, na przykład PH w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH lub innych sporadycznie występujących chorób. PAH obejmuje rozmaite postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym. [8]

Aktualne współczynniki chorobowości i zapadalności TNP w Polsce przedstawiane są na corocznych prezentacjach prof. M. Kurzyny podczas Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [15]. Zgodnie z dostępnymi danymi, systematycznie wzrasta liczba zachorowań na TNP, a wydłużenie przeżycia spowodowane dostępem do nowoczesnej terapii w ramach programów lekowych przekłada się na stały wzrost chorobowości. Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 1.10.2016 r. liczba dorosłych pacjentów w Polsce wyniosła [REDACTED]

Dla porównania w styczniu 2008 roku odnotowano 191 przypadków chorych na TNP w populacji dorosłych (chorobowość 6,1/mln), a współczynnik zapadalności wynosił z 0,7/mln. Szczegóły dotyczące kształtowania się chorobowości i zapadalności w latach 2008-2016 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Chorobowość i zapadalność TNP w Polsce [15].

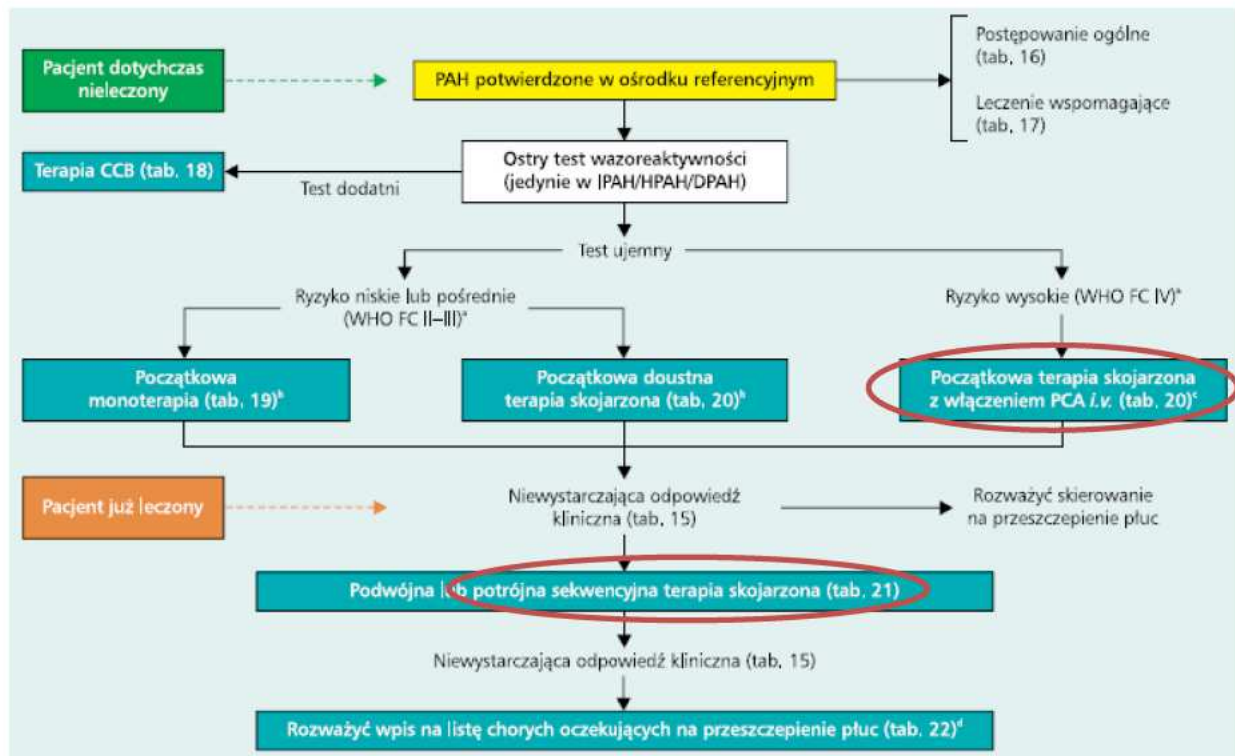
Miesiąc/Rok	Chorobowość		Zapadalność	
	Liczba chorych dorosłych	Współczynnik chorobowości [liczba osób/mln]	Liczba nowych pacjentów dorosłych	Współczynnik zapadalności [liczba osób/mln]
01.2008	191	6,1	-	0,7
06.2010	300	9,6	-	-
11.2012	486	15,5	97	3,1
11.2013	571	18,2	111	3,5
10.2014	667	21,3	105	3,7
10.2015	753	24,1	144	4,6
10.2016	■	■	■	■

1.3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku [8]. Zalecany algorytm terapeutyczny obejmuje między innymi następujące wskazania:

- W grupie pacjentów wysokiego ryzyka dotychczas nieleczonych, z ujemnym testem wazodylatacyjnym, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej z zastosowaniem analogów prostacykliny *i.v.* Priorytetowo powinien być traktowany epoprostenol *i.v.*, ponieważ zastosowany w monoterapii obniżył 3-miesięczną śmiertelność u pacjentów z PAH wysokiego ryzyka.
- W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na początkową terapię skojarzoną lub po wstępnej monoterapii, zaleca się sekwencyjną podwójną lub potrójną terapię skojarzoną.
- W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na sekwencyjną podwójną terapię skojarzoną, należy przeprowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem trzech leków.

Rysunek 1. Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach naukowych w leczeniu chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku [8])



Wytyczne ESC/ERS wymieniają następujące zalecenia dotyczące oceny odpowiedzi klinicznej na leczenie [8]:

- U chorych z PAH zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka — wówczas uznaje się, że zastosowane leczenie jest skuteczne (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych C).
- Osiągnięcie/utrzymanie profilu umiarkowanego ryzyka powinno być uznane jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie u większości chorych z PAH (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych C).

Zalecenia Wytycznych ESC/ERS [8] dotyczące początkowej terapii łączonej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupy 1) dla klas czynnościowych III oraz IV wymieniają między innymi terapię trójlekową bosentan + sildenafil + epoprostenol *i.v.* (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych C na podstawie dowodów naukowych z publikacji Sitbon 2014 [34]).

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej zalecenia i definicję, terapia trójlekowa EPO+PDE-5i+ERA może być stosowana:

1. W populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka – w FC IV WHO (istnieje zbiór wskaźników prognostycznych, na podstawie których chorzy przyporządkowywani są do poszczególnych grup ryzyka: występowanie objawów klinicznych niewydolności prawej komory, tempo narastania objawów, występowanie omdleń, klasa czynnościowa, wyniki testu 6MWD, spiroergometrycznej próby wysiłkowej, badań obrazowych, hemodynamiki oraz poziom stężenia NT-proBNP w osoczu [8], dlatego niektórzy pacjenci w FC III WHO mogą również zostać uznani za chorych wysokiego ryzyka; upraszczając [patrz Wytyczne ESC/ERS oraz Rysunek 1 w bieżącej analizie] można stwierdzić, że w grupie wysokiego ryzyka będą pacjenci należący do klasy czynnościowej IV).
2. W populacji pacjentów wcześniej leczonych terapią składającą się z dwóch leków (tj. faktycznie jako 2. lub 3. linia leczenia, w zależności od liczby substancji czynnych przyjmowanych w leczeniu

początkowym), w przypadku braku osiągnięcia i utrzymania profilu niskiego ryzyka (w tym dla większości pacjentów, u których osiągnięto i utrzymano profil umiarkowanego ryzyka), tj. chorych w FC III oraz IV WHO

W celu oszacowania populacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana należy zatem wyznaczyć liczbę pacjentów z TNP:

1. w klasie czynnościowej IV według klasyfikacji WHO
 - nowo zdiagnozowanych,
 - wcześniej leczonych (pozostających w grupie wysokiego ryzyka pomimo stosowania terapii – brak odpowiedzi na leczenie bądź przejście z niższych klas czynnościowych w przypadku pogorszenia stanu klinicznego);
2. w klasie czynnościowej III według klasyfikacji WHO, wcześniej leczonych (pozostających w grupie umiarkowanego bądź wysokiego ryzyka pomimo stosowania terapii – brak odpowiedzi na leczenie, przejście z niższych klas czynnościowych w przypadku pogorszenia stanu klinicznego bądź niewystarczająca poprawa kliniczna w przypadku chorych będących wcześniej w FC IV WHO).

W celu oszacowania całkowitej liczby pacjentów w klasie czynnościowej IV według klasyfikacji WHO wyznaczono odsetek pacjentów w analizowanym stanie klinicznym. Oparto się na retrospektywnych badaniach klinicznych, raportujących charakterystykę kliniczną pacjentów włączonych do rejestrów TNP na świecie. Zidentyfikowane dane wejściowe zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji z TNP w FC IV WHO – dane epidemiologiczne

publikacja	kraj/rejestr/ośrodek	typ populacji ¹	całkowita liczba pacjentów	WHO FC IV liczba pacjentów	WHO FC IV [%]
Jansa 2014 [12]	Czechy (rejestr krajowy)	<i>incident</i>	91	3	3,3%
Karyofillis 2009 [13]	Grecja (<i>Onassis Cardiac Surgery Centre</i>)	<i>incident</i>	69	5	7,2%
Escribano-Subias 2012 [6]	REHAP (Hiszpania, rejestr krajowy)	<i>incident</i>	866	95	11,0%
Farber 2015 [7]	REVEAL (USA, rejestr; 2006-2009)	<i>incident</i>	710	96	13,5%
Olsson 2014 [28]	COMPERA (41 ośrodków, 7 państw [Niemcy, Belgia, Holandia, Włochy, Austria, Szwajcaria, Wielka Brytania])	<i>incident</i>	1 283	174	13,6%
Lee 2012 [18]	Szkocja (<i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i>)	<i>incident</i>	182	26	14,3%
Ling 2012 [19]	Wielka Brytania, Irlandia (rejestr)	<i>incident</i>	456	80	17,5%
Small 2014 [35]	USA, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania	<i>mieszana</i>	442	13	2,9%
Badesch 2010 [2]	REVEAL (USA, rejestr)	<i>mieszana</i>	2 304	130	5,6%
Wilkens 2010 [42]	Niemcy (10 ośrodków szpitalnych)	<i>mieszana</i>	125	9	7,2%
Ogawa 2014 [27]	Japonia (<i>National Hospital Organization Okayama Medical Center</i>)	<i>mieszana</i>	56	18	32,1%
Jansa 2014 [12]	Czechy (rejestr krajowy)	<i>prevalent</i>	100	2	2,0%
Farber 2015 [7]	REVEAL (USA, rejestr; 2006-2009)	<i>prevalent</i>	2 039	94	4,6%
Mueller-Mottet 2015 [22]	Szwajcaria (rejestr krajowy)	<i>prevalent</i>	450	77	17,1%

¹ tabelę uzupełniono na podstawie informacji o liczbie pacjentów będących w klasie funkcjonalnej IV wg. klasyfikacji WHO; populacja rozpatrywana w danej publikacji mogła różnić się od grupy dla której raportowano odsetek chorych znajdujących się w FC IV WHO, na przykład w badaniu analizowano populację typu *prevalent*, jednakże odsetek chorych w FC IV WHO podano w ramach charakterystyki wyjściowej pacjentów w momencie diagnozy TNP, a zatem *de facto* dla populacji *incident*

W celu wyznaczenia średniego odsetka pacjentów w klasie czynnościowej IV dla populacji *incident*, mieszanej oraz *prevalent* przeprowadzono metaanalizę proporcji. Wyniki dla modelu *random* (przyjętego ze względu na znaczną heterogeniczność analizowanych badań) zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Odsetek pacjentów z TNP w klasie czynnościowej WHO FC IV

Populacja	Wartość średnia	Przedział ufności
<i>incident</i> (nowo zdiagnozowani)	■	■
<i>prevalent</i>	■	■
mieszana	■	■

Całkowitą liczbę pacjentów w FC IV wg WHO w Polsce oszacowano na dwa sposoby:

1. Jako sumę iloczynów odsetka pacjentów z FC IV WHO i całkowitej liczby pacjentów dla populacji *incident* oraz *prevalent*.
2. Jako iloczyn odsetka pacjentów z FC IV WHO i całkowitej liczby pacjentów dla populacji mieszanej (ogólnej).

Całkowite liczby pacjentów dla każdej z rozpatrywanych populacji (*incident*, *prevalent*, mieszana) oszacowano na podstawie danych dla okresu 2012-2016 pochodzących z prezentacji prof. Kurzyny. Dla lat 2017 oraz 2018 wielkość populacji wyznaczono w oparciu o równanie trendu liniowego.

Tabela 4. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Rok	Mieszana (całkowita liczba dorosłych pacjentów leczona w programach lekowych)	<i>Incident</i> (pacjenci nowo zdiagnozowani)	<i>Prevalent</i> (mieszana – <i>incident</i>)
2012	425	97	328
2013	487	111	376
2014	546	105	441
2015	631	144	487
2016	■	■	■
Prognozy			
2017	■	■	■
2018	■	■	■
Równanie trendu ¹	■	■	■

¹ rok = 2016, 2017 itd.

Wyniki oszacowań populacji obejmującej wszystkich pacjentów klasie czynnościowej IV, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana: FC IV WHO

Rok	Oszacowanie 1.			Oszacowanie 2.
	Populacja <i>incident</i>	Populacja <i>prevalent</i>	Razem	Populacja mieszana
2016	■	■	■	■
2017	■	■	■	■
2018	■	■	■	■

W obu oszacowaniach uzyskano zbieżność wyników. [REDACTED]

Analogicznie obliczono całkowitą liczbę pacjentów w klasie czynnościowej III według klasyfikacji WHO, wcześniej leczonych. W celu wyznaczenia odsetka chorych w FC III WHO oparto się na retrospektywnych badaniach klinicznych, raportujących charakterystykę kliniczną pacjentów włączonych do rejestrów TNP na świecie. Zidentyfikowane dane wejściowe zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji z TNP w FC III WHO – dane epidemiologiczne

publikacja	kraj/rejestr/ośrodek	typ populacji	całkowita liczba pacjentów	WHO FC III liczba pacjentów	WHO FC III [%]
Jansa 2014 [12]	Czechy (rejestr krajowy)	prevalent	100	64	64,0%
Farber 2015 [7]	REVEAL (USA, rejestr; 2006-2009)	prevalent	2 039	991	48,6%
Mueller-Mottet 2015 [22]	Szwajcaria (rejestr krajowy)	prevalent	450	259	57,6%

W celu wyznaczenia średniego odsetka pacjentów w klasie czynnościowej III dla populacji *prevalent* przeprowadzono metaanalizę proporcji. Wyniki dla modelu *random* (przyjętego ze względu na znaczną heterogeniczność analizowanych badań) zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Odsetek pacjentów wcześniej leczonych z TNP w klasie czynnościowej WHO FC III

Populacja	Wartość średnia	Przedział ufności
<i>prevalent</i>	[REDACTED]	[REDACTED]

Całkowitą liczbę pacjentów w FC III WHO wcześniej leczonych w Polsce oszacowano jako iloczyn odsetka pacjentów z FC IV WHO i całkowitej liczby pacjentów dla populacji *prevalent* (patrz kolumna 4., Tabela 4).

Zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [8] w grupie pacjentów wcześniej leczonych terapia trójlekowa mogłaby być stosowana faktycznie jako 2. lub 3. linia leczenia, w zależności od liczby substancji czynnych przyjmowanych w leczeniu początkowym. Całkowitą liczbę pacjentów w FC III WHO z populacji *prevalent* skorygowano zatem o odsetek chorych otrzymujących terapię trójlekową PDE-5i + ERA + PGI₂. Stosunek liczby pacjentów leczonych trzema substancjami czynnymi do całkowitej liczby pacjentów leczonych dwoma lub trzema substancjami oszacowano w oparciu o publikację Mueller-Mottet 2015 [22] (152 chorych otrzymywało skojarzenie dwóch leków, a 74 skojarzenie trzech leków, odsetek wykorzystany w bieżącej analizie wynosi 32,7%).

Publikacja Mueller-Mottet 2015 [22] raportowała maksymalny odsetek pacjentów leczonych terapią trójlekową (14%) dla populacji *prevalent* spośród badań zaprezentowanych w analizie ekonomicznej, zatem wybór opisywanego źródła danych ma charakter konserwatywny.

Tabela 8. Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana: FC III WHO

Rok	Populacja <i>prevalent</i>	Populacja <i>prevalent</i> pacjenci stosujący terapię trójlekową
2016	[REDACTED]	[REDACTED]
2017	[REDACTED]	[REDACTED]
2018	[REDACTED]	[REDACTED]

W warunkach polskich pacjenci nowo zdiagnozowani w klasach czynnościowych II i III rozpoczynają leczenie od monoterapii, zatem terapia trójlekowa mogłaby być stosowana dopiero jako 3. etap leczenia sekwencyjnego. Terapia skojarzona z udziałem dwóch substancji może doprowadzić do uzyskania wystarczającej odpowiedzi klinicznej, a zatem należy spodziewać się, że faktyczny odsetek chorych wcześniej leczonych i pozostających w FC III WHO stosujących terapię trójlekową prawdopodobnie byłby jeszcze niższy od przyjętego w analizie.

Wyniki oszacowań populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Całkowita wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Rok	Pacjenci w FC III WHO (pacjenci wcześniej leczeni)	Pacjenci w FC IV WHO (pacjenci nowo zdiagnozowani + wcześniej leczeni)	Razem
2016	■	■	■
2017	■	■	■
2018	■	■	■

Należy podkreślić, że przeprowadzone oszacowanie ma charakter maksymalny. Zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [8] większość pacjentów, u których utrzymuje się profil umiarkowanego ryzyka powinno zostać uznanych za chorych z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W przeprowadzonych kalkulacjach założono, że będą to wszyscy pacjenci pozostający pomimo leczenia w FC III WHO, gdyż Wytyczne nie precyzują jaki odsetek pacjentów w tym przypadku należałoby przyjąć.

1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Zgodnie z wnioskiem o refundację skojarzonej terapii trójlekowej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny do leczenia w ramach programu lekowego kwalifikują się następujące grupy pacjentów:

- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS), w wieku od 18 lat, z IV klasą czynnościową (FC) według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani);
- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); w wieku od 18 lat, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO/NYHA oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

Populacja docelowa, wskazana we wniosku jest zatem mniejsza od populacji wyznaczonej w poprzednim rozdziale zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [8], gdyż obejmuje wyłącznie pacjentów będących w FC IV WHO.

Faktyczna wielkość populacji docelowej zostanie jeszcze bardziej zredukowana ze względu na specyfikę terapii jednym ze składników terapii trójlekowej – epoprostenolem. Podanie epoprostenolu odbywa się poprzez długotrwałą ciągłą infuzję, prowadzoną drogą dożylną przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej[39]. Leczenie produktem Veletri® wymaga zaangażowania samego pacjenta w sterylne przygotowywanie leku, jego podawanie i dbałość o założony na stałe centralny dostęp żylny, jak również wymaga zapewnienia pacjentowi dostępu do intensywnej i nieustannej edukacji. Należy również wziąć pod uwagę zdolność pacjenta do zaakceptowania oraz do odpowiedniej pielęgnacji i obsługi założonego na stałe dostępu żylnego i pompy infuzyjnej [39]. Dodatkowo pacjenci mają świadomość, że terapia powinna być kontynuowana do końca życia (ewentualnie do przeszczepienia płuc w przypadku utrzymywania się wysokiego ryzyka pomimo stosowanego leczenia), a odstawienie epoprostenolu skutkuje nawrotem objawów po około 30 minutach [39]. Leczenie produktem Veletri® musi być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. ■■■■■

Precyzyjną wielkość populacji wskazanej we wniosku o refundację skojarzonej terapii EPO+PDE-5i+ERA w warunkach polskich oszacowano zgodnie ze wskazaniem eksperta klinicznego. Wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	2016 (stan aktualny)	2017	2018
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	■
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	I	■	■
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	I	I

1.4. Udziały w rynku

W analizie wpływu na budżet udziały w rynku oszacowano w celu wyznaczenia:

- Stopnia rozpowszechnienia technologii ocenianej oraz technologii opcjonalnych w scenariuszu istniejącym oraz nowym
- Średniego ważonego udziałami kosztu składnika terapii skojarzonej: antagonisty receptorów endoteliny.

1.4.1. Prognozy udziałów w rynku

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w praktyce klinicznej w Polsce stosowane są następujące schematy leczenia:

1. W populacji chorych nowo zdiagnozowanych, w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO):
 - Treprostynil+sildenafil (TRE+SIL),
 - Epoprostenol+sildenafil (EPO+SIL),
 - Treprostynil w monoterapii (TRE),
 - Epoprostenol w monoterapii (EPO).
2. W populacji chorych, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia:
 - Treprostynil+sildenafil (TRE+SIL),
 - Epoprostenol+sildenafil (EPO+SIL),
 -
 - Iloprost+sildenafil (ILO+SIL); w wyjątkowych przypadkach (gdy pacjent nie zgadza się na leczenie wlewem ciągłym).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego

Zgodnie z powyższym dla populacji chorych u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia przyjęto, że udziały w rynku w scenariuszu istniejącym zostaną wyznaczone w oparciu o obecną sytuację rynkową - na podstawie danych z prezentacji prof. Kurzyny [15]. W 2016 roku schematami zwierającymi treprostynil leczonych było ■, a schematami opartymi na

epoprostanolu [REDACTED], zatem odsetki chorych stosujących parenteralne prostacykliny kształtowały się następująco: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (patrz tabela poniżej).

Tabela 12. Udziały w rynku: pacjenci leczeni treprostynilem i epoprostenolem

Substancja	Odsetek pacjentów (na podstawie [15])		Odsetek pacjentów (prognoza)	
	2015	2016	2017	2018
Treprostynil	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epoprostenol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wzrost w stosunku do roku poprzedniego (epoprostenol)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ w scenariuszu podstawowym przyjęto wzrost udziałów epoprostenolu w stosunku do roku poprzedniego w latach 2017 i 2018 obliczony jako średnia arytmetyczna wartości z lat 2015 i 2016 ([REDACTED]). W analizie wrażliwości testowano wartość minimalną (4,9%, 2015) oraz maksymalną ([REDACTED] 2016).

Przyjęto, że zaprezentowane w tabeli odsetki będą odnosiły się do schematów TRE+SIL oraz EPO+SIL. Inna forma terapii wskazana przez eksperta dla populacji wcześniej leczonych – ILO+SIL, stosowana jest w nielicznych przypadkach (brak zgodny na leczenie lub nietolerancja parenteralnych prostacyklin), dlatego nie stanowi komparatora dla skojarzonej terapii trójlekowej.

W populacji chorych nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO) [REDACTED]

Postępowanie takie wynika bezpośrednio z zapisów Wytycznych ESC/ERS [8], według których rozpoczęcie leczenia w tej populacji powinno zacząć się od terapii skojarzonej z zastosowaniem analogów prostacykliny i.v., z priorytetem dla epoprostenolu. Docelowo po uzyskaniu refundacji przez skojarzoną terapię trójlekową wszyscy chorzy obecnie rozpoczynający leczenie schematem EPO+SIL rozpoczną je od schematu EPO+PDE-5i+ERA (zgodnie z oszacowaniami wielkości populacji w 2017 roku byłoby to około [REDACTED])

[REDACTED]. Ponieważ przejmuje on udziały w rynku terapii EPO+SIL, w populacji chorych nowo zdiagnozowanych nie rozpatrywano schematów TRE+SIL lub TRE w monoterapii (generowałyby one identyczne koszty w scenariuszu istniejącym i nowym).

Zapisy projektowanego programu lekowego dla terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor PDE-5+antagonista receptorów endoteliny w leczeniu TNP wskazują wyłącznie sildenafil jako możliwy do podania pacjentom inhibitor fosfodiesterazy typu 5. Dlatego w analizie nazwa epoprostenol+sildenafil+ antagonist receptorów endoteliny (EPO+SIL+ERA) stosowana jest zamiennie z nazwą epoprostenol+inhibitor PDE-5+antagonista receptorów endoteliny (EPO+PDE-5i+ERA).

Udziały w rynku dla obu rozpatrywanych w analizie scenariuszy zaprezentowano w dwóch kolejnych tabelach.

Tabela 13. Udziały w rynku: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w grupie wysokiego ryzyka – w FC IV WHO

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2017	2018	2017	2018
EPO+SIL ¹	■	■	■	■
EPO+SIL+ERA	■	■	■	■

¹ przyjęto, że wszyscy pacjenci nowo zdiagnozowani otrzymają terapię skojarzoną zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [8] (według zapisów programu lekowego [17] istnieje również możliwość rozpoczęcia leczenia epoprostenolem w monoterapii)

Tabela 14. Udziały w rynku: populacja wcześniej leczonych pacjentów z pogorszeniem stanu zdrowia do FC IV WHO

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2017	2018	2017	2018
EPO+SIL	■	■	■	■
TRE+SIL	■	■	■	■
EPO+SIL+ERA	0%	0%	■	■

[Redacted text]

[Redacted text]

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2017	2018	2017	2018
[Redacted]	100%	100%	0%	0%
EPO+SIL+ERA	0%	0%	100%	100%

1.4.2. Udziały poszczególnych substancji w klasach leków

W ramach terapii skojarzonej epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny pacjent będzie mógł otrzymać:

- Jedną z substancji: bosentan, macytentan, ambrisentan (antagoniści receptorów endoteliny)
- Sildenafil - inhibitor fosfodiesterazy typu 5.

[Redacted text]

[Redacted] Powyższe wartości założono dla populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych, dla których skojarzona terapia trójlewkowa będzie leczeniem pierwszej linii.

W populacji chorych wcześniej leczonych pacjenci nie będą zmieniać dotychczasowo stosowanego antagonisty receptorów endoteliny (na przykład w przypadku zmiany terapii w momencie przejścia do FC IV WHO z SIL+BOS na EPO+SIL+BOS), dlatego udziały w rynku poszczególnych ERA zostały wyznaczone w oparciu o obecną sytuację rynkową - na podstawie danych z prezentacji prof. Kurzyny [15] o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi ERA w roku 2016.



Udziały poszczególnych substancji w całości rynku antagonistów receptorów endoteliny uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej. Dane źródłowe (liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w 2016 roku w ramach programów lekowych) znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy. Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego 100% chorych otrzyma sildenafil jako inhibitor fosfodiesterazy typu 5.

Tabela 16. Odsetek pacjentów leczonych w obrębie ERA oraz PDE-5i w ramach trójlewkowej terapii skojarzonej

Substancja	Pacjenci nowo zdiagnozowani, FC IV WHO	Pacjenci wcześniej leczeni z pogorszeniem do FC IV WHO	
Antagoniści receptorów endoteliny (ERA)			
bosentan			
macytentan			
ambrisentan			
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i)			
sildenafil		100,0%	

Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi ERA wykorzystano do oszacowania średniego ważonego udziałami w rynku kosztu antagonisty receptorów endoteliny jako składnika trójlewkowej terapii skojarzonej.

1.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono koszty substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant analizy, w którym występują również inne koszty medyczne bezpośrednio o charakterze różniącym:

- Koszty hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu,
- Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia oraz dostosowaniem dawki leków (epoprostenol, treprostynil),
- Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych
- Koszty leczenia posocznicy (epoprostenol).

Następujące kategorie kosztów, ze względu na charakter nieróżniący, nie zostały zawarte w kalkulacjach analizy wpływu na budżet:

- Koszty kwalifikacji chorych, diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych dla TNP (stała wartość ryczałtowa równa dla obu programów lekowych),
- Koszty transplantacji płuc (ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego: terapia EPO+SIL+ERA vs EPO+SIL lub TRE+SIL [20] brak jest wystarczających dowodów naukowych, na podstawie których możnaby przyjąć, że stosowanie którejkolwiek z rozpatrywanych terapii istotnie redukuje w stosunku do pozostałych prawdopodobieństwo pozostania w grupie wysokiego ryzyka, tj. FC IV WHO, pomimo stosowanego leczenia, co kwalifikuje pacjentów do otrzymania przeszczepu).

W analizie nie uwzględniono także kosztów rozcieńczalnika stosowanego przy terapii epoprostenolem (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [26] produkty lecznicze zawierające rozpuszczalnik do sporządzenia leków parenteralnych nie znajdują się na liście leków refundowanych),

1.5.1. Koszty epoprostenolu

Koszty epoprostenolu zostały oszacowane na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy, który udostępnił zapisy obowiązującej od 1. marca 2017 roku decyzji refundacyjnej dla produktów leczniczych Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg oraz Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty jednostkowe opakowań produktów zawierających epoprostenol, zgodnie z decyzją refundacyjną obowiązującą od 1. marca 2017 roku, (kalkulacja rocznego kosztu terapii znajduje się w Załączniku 2).

Tabela 17. Koszt jednostkowy produktu Veletri: Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 marca 2017 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol.a 0,5 mg	172,80	181,44	181,44	bezpłatny
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fiol.a 1,5 mg	518,40	544,32	544,32	bezpłatny

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem (podstawowy) oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.2. Koszty pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych dla tętniczego nadciśnienia płucnego

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w programach lekowych w leczeniu TNP oszacowano w oparciu o aktualny komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2016-10.2016 [24], co pozwoliło uwzględnić w analizie istniejące instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL. Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono wariant, w którym koszty obliczono opierając się na aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [26]. Wykorzystane źródła danych zaprezentowano w bieżącym rozdziale, natomiast tabele, w których przedstawione zostały kalkulacje rocznego kosztu terapii poszczególnymi substancjami znajdują się w Załącznikach 1 i 2.

Tabela 19. Komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2016-10.2016: dane źródłowe wykorzystane w analizie

Substancja	Produkt leczniczy	Kod EAN	ilość wydanego leku	kwota refundacji
Bosentanum	Bopaho, tabl. powl., 62,5 mg 56 tabl.	5909991102807	1,00	323,75
Bosentanum	Bopaho, tabl. powl., 125 mg 56 tabl.	5909991102869	361,95	589 567,56
Bosentanum	Bosentan Celon, tabl. powl., 125 mg 56 tabl.	5909991103330	80,52	101 984,59
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabl. powl., 125 mg 56 tabl.	5909991100063	474,00	451 438,40
Bosentanum	Stayveer, tabl. powl., 0,125 g 56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	7640161080027	2 007,76	6 129 277,98
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powl., 5 mg 30 tabl.	5909990643165	64,00	559 653,30
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powl., 10 mg 30 tabl.	5909990643189	81,00	738 826,65
Macytentan	Opsumit, tabl. powl., 10 mg 30 tabl.	7640111931133	795,00	8 843 325,48
Sildenafilum	Revatio, tabl. powl., 20 mg 90 szt.	5909990423040	4 487,62	7 073 715,82
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 10 mg/ml 32,27 g (but.)	5909990967780	51,00	50 739,70
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046805	79,85	525 984,42
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046850	545,60	9 021 573,39
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046867	918,00	30 348 029,46
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml 1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046874	0,00	0,00
Epoprostenol ¹	Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg 1 fiol.a 0,5 mg	5909991089085	1 035,00	116 419,00
Epoprostenol ¹	Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg 1 fiol.a 1,5 mg	5909991089092	10 259,00	3 462 088,61

Tabela 20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r.: dane źródłowe wykorzystane w analizie

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	8 965,08	9 413,33	9 413,33	bezpłatny
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	17 930,16	18 826,67	18 826,67	bezpłatny
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	1 443,96	1 516,16	1 516,16	bezpłatny
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	2 887,92	3 032,32	3 032,32	bezpłatny
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	2 887,92	3 032,32	3 032,32	bezpłatny
Bosentanum	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	3 078,00	3 231,90	3 032,32	bezpłatny
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	10 596,96	11 126,81	11 126,81	bezpłatny
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	1 522,80	1 598,94	1 598,94	bezpłatny
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	947,52	994,90	994,90	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	11 318,40	11 884,32	10 611,97	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	25 266,60	26 529,93	26 529,93	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	44 487,36	46 711,73	46 711,73	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	85 808,16	90 098,57	90 098,57	bezpłatny

Wielość dawek dziennych substancji uwzględnionych w analizie przyjęto zgodnie z zapisami obowiązujących programów lekowych oraz zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych (jeśli w programach odwoływano się do tych dokumentów). W przypadku epoprostenolu oraz treprostynilu zarówno program lekowy jak i Charakterystyki produktów leczniczych nie podają informacji o zalecanej dawce dziennej (w przypadku treprostynilu zamieszczono informacje o średniej dawce podawanej pacjentom w próbach klinicznych [31]), w związku z czym w analizie podstawowej parametr ten oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie pacjentów leczonych epoprostenolem oraz treprostynilem, a także liczbie zrefundowanych jednostek analizowanych substancji czynnych w okresie 01.-06.2016 (dane źródłowe pochodzące ze Sprawozdania NFZ za II kwartał 2016 r. [25] oraz opis kalkulacji średniej dawki przedstawiono w Załączniku 3). W tabeli poniżej zestawiono dawki dzienne substancji czynnych przyjęte w analizie.

Tabela 21. Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP

Substancja	Wielkość dawki dziennej	
	Liczba mg	Źródło
ambrisentan	10	Program lekowy [16], ChPL [41] ¹
bosentan	250	Program lekowy [16], ChPL [36]
epoprostenol	1,87	Dane NFZ [25]
macytentan	10	Program lekowy [17], ChPL [29]
sildenafil	60	Program lekowy [17], ChPL [32]
treprostynil	2,58	Dane NFZ [25]

¹ przyjęto wyższą dawkę (10 mg) występującą w ChPL [41]

Wielkość dawki dziennej dla epoprostenolu przyjęta w analizie podstawowej jest zbieżna z opinią eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wartości oszacowane na podstawie danych NFZ uwzględniają realne zużycie zasobów, tj. obejmują również pacjentów rozpoczynających terapię, którzy zaczynają leczenie epoprostenolem od niższych dawek, a także tych z niższą maksymalną tolerowaną dawką substancji.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano alternatywne wielkości dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu:

- 2,72 mg (EPO) i 2,24 (TRE) (źródło: analiza ekonomiczna Einarson 2005 [5]) dawka epoprostenolu większa od dawki treprostynilu,
- 2,50 mg (EPO oraz TRE) (źródło: analiza ekonomiczna Narine 2005 [23]) – zrównanie dawek epoprostenolu i treprostynilu,
- [REDAKTOWANE] 3,63 mg (TRE, źródło: Charakterystyka produktu leczniczego [31], średnia dawka podawana pacjentom po 24 miesiącach w próbach klinicznych, 36 ng/kg mc./min, przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg) – średnie dawki docelowe obu substancji.

Na podstawie wyznaczonych kosztów jednostkowych leków (patrz Załącznik 1, a także wariantowo Załącznik 2) oraz przyjętych średnich dawek dziennych terapii, obliczono średni koszt za mg uwzględnionych w analizie substancji czynnych refundowanych w ramach programów lekowych TNP oraz średni koszt rocznej terapii tymi substancjami (przedstawione w tabeli poniżej). W przypadku wpisania na listę leków dostępnych w ramach programu lekowego więcej niż jednego preparatu zawierającego daną substancję czynną, oszacowano średni koszt ważony wielkością sprzedaży raportowaną w komunikacie DGL NFZ [24]. Szczegółowe kalkulacje dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do bieżącej analizy.

Tabela 22. Koszty jednostkowe i całkowite substancji czynnych

Substancja	Wariant z uwzględnieniem RSS (Komunikat DGL NFZ [24])		Wariant bez uwzględnienia RSS (Obwieszczenie MZ [26])	
	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt roczny terapii [PLN]	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt roczny terapii [PLN]
sildenafil	0,88	19 179,94	0,89	19 453,77
bosentan	0,36	32 414,52	0,43	39 528,46
ambrisentan	38,30	139 806,84	62,76	229 057,78
macytentan	37,08	135 338,10	37,09	135 376,19
treprostynil	330,60	310 790,49	482,31	453 410,62
epoprostenol ¹	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	362,88	247 685,76

¹ dla epoprostenolu oszacowania przeprowadzono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy, zgodnie z nową decyzją refundacyjną z dnia 6. lutego 2017 roku obowiązującą od 1. marca 2017, [REDAKTOWANE]

W przypadku skojarzonej terapii trójlekowej należało również wyznaczyć średni koszt stosowanych leków z grup antagonistów receptorów endoteliny, zgodnie z przyjętymi udziałami w rynku (patrz rozdział 1.4.2).

Tabela 23. Średni koszt roczny terapii antagonistą receptorów endoteliny ważony udziałami w rynku

Klasa leków / populacja	Średni koszt roczny terapii [PLN]	
	Komunikat DGL NFZ [24]	Obwieszczenie MZ [26]
antagonista receptorów endoteliny (ERA): pacjenci nowo zdiagnozowani, FC IV WHO	██████████	██████████
antagonista receptorów endoteliny (ERA): pacjenci wcześniej leczeni z pogorszeniem do FC IV WHO	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

1.5.3. Pozostałe koszty o charakterze różniącym

1.5.3.1. Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków oraz z założeniem cewnika do podania epoprostenolu

W niniejszej analizie uwzględniono koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki epoprostenolu oraz treprostynilu. Wykorzystano założenia przyjęte w analizie wpływu na budżet dla produktu Veletri opublikowanej na stronie AOTMiT [40], zgodnie z którymi chory rozpoczynający leczenie przebywa w szpitalu w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego:

- 4,65 dnia w przypadku otrzymywania epoprostenolu
- 1 dzień w przypadku otrzymywania treprostynilu.

Założenie cewnika permanentnego Hickmana do podania epoprostenolu również wykonywane jest w warunkach szpitalnych (wprowadzanie cewników centralnych wykonuje się przy znieczuleniu miejscowym, zwykle w pracowni hemodynamicznej pod kontrolą lampy rentgenowskiej [14]). W bieżącej analizie, korzystając z analizy wpływu na budżet dla produktu Veletri opublikowanej na stronie AOTMiT [40], przyjęto, że zmiana cewnika Hickmana następuje dwa razy w ciągu roku i jest rozliczana w ramach jednodniowej hospitalizacji.

Koszty jednostkowe hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków oraz z implantacją cewnika permanentnego przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Koszt jednostkowy hospitalizacji

Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN] ¹	Koszt jednostkowy [PLN]
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją (5.52.01.0001445)	Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 grudnia 2016 r. [45]	25	52	1 300,00
Hospitalizacja związana z wykonaniem Programu lekowego (5.08.07.0000001)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [43]	9	52	468,00
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem Programu lekowego (5.08.07.0000003)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [43]	9	52	468,00

¹ zgodnie z Informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2016.

Koszty całkowite hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków oraz z implantacją cewnika permanentnego przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Koszt całkowity hospitalizacji

Kategoria kosztów	Liczba dni hospitalizacji	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Uwagi
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: epoprostenol	4,65	468,00	1 708,20	Występuje wyłącznie w pierwszym roku leczenia, przy rozpoczynaniu terapii
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: treprostynil	1	468,00	468,00	
Hospitalizacja związana implantacją cewnika permanentnego (epoprostenol)	1+1	1 300,00	2 600,00	Dwa razy w roku

1.5.3.2. Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych

W celu uwzględnienia kosztów leczenia działań niepożądanych przyjęto, że odbywa się ono w warunkach szpitalnych. Liczbę dni hospitalizacji dla schematów opartych na epoprostenolu oraz treprostynilu założono na podstawie analiz ekonomicznych Narine 2005 [23] oraz Einarson 2005 [5], w których raportowano liczbę dni ponownych hospitalizacji (*re-hospitalizations*) związanych z leczeniem epoprostenolem oraz treprostynilem (15 dni / rok dla epoprostenolu oraz 10,2 dni / rok dla treprostynilu). Kalkulację kosztów całkowitych hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych

Substancja	Liczba dni hospitalizacji / rok	Koszt jednostkowy [PLN] ¹	Koszt całkowity [PLN]
Epoprostenol	15,0	468,00	6 552,00
Treprostynil	10,2	468,00	4 305,60

¹ przyjęto, że leczenie działań niepożądanych będzie rozliczane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [43]).

1.5.4. Koszt leczenia posocznicy

Ze względu na drogę podania epoprostenolu (infuzja dożylna we wlewie ciągłym) u pacjentów stosujących tą formę terapii występuje ryzyko posocznicy i innych infekcji związanych z wkłuciem dożylnym [39]. W związku z powyższym w analizie uwzględniono koszty leczenia sepsy. Ryzyko wystąpienia posocznicy oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej Narine 2005 [23] (raportowaną wartość 0,14/pacjento-rok, przetransponowano na roczne prawdopodobieństwo z użyciem wzoru $p(t)=1-e^{-rt}$, gdzie $r=0,14$, a $t=1$ (rok), i wynosi ono 0,13). Przyjęto, że rozliczanie pobytu szpitalnego chorych odbywać się będzie w ramach grupy JGP S56 (Posocznica o ciężkim przebiegu). Kalkulację kosztów jednostkowych hospitalizacji związanej z leczeniem posocznicy przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem posocznicy

Świadczenie - grupa JGP	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN] ¹	Koszt jednostkowy [PLN]
Posocznica o ciężkim przebiegu (S56)	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 1/2017/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 2 stycznia 2016 r.[44]	140	52	7 280,00

¹ zgodnie z Informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2016.

Korygując koszt jednostkowy hospitalizacji z powodu posocznicy o roczne ryzyko wystąpienia powikłania otrzymujemy całkowity koszt wynoszący 951,07 PLN.

1.6. Śmiertelność

W analizie wpływu na budżet uwzględniono śmiertelność pacjentów. W wariantcie podstawowym przyjęto, że roczna śmiertelność wyniesie 10%, uwzględniając informacje zamieszczone w Wytycznych ESC/ERS [8], zgodnie z którymi roczna śmiertelność w grupie chorych średniego ryzyka (najczęściej w klasie WHO-FC III) wynosi 5-10%, natomiast w grupie chorych wysokiego ryzyka powyżej 10%. Pacjenci należący do populacji docelowej rozpoczynają leczenie będą w IV FC WHO, jednakże (zgodnie z wynikami badań włączonych do analizy klinicznej [20]) u większości z nich dojdzie do poprawy klinicznej i przejdą oni do niższych klas czynnościowych, z mniejszym ryzykiem zgonu. W związku z powyższym w analizie przyjęto dolną wartość śmiertelności dla grupy wysokiego ryzyka zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [8].

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości rocznego ryzyka zgonu:

- Minimalną – przyjęto, że ryzyko w rozpatrywanej populacji jest równe ryzyko w populacji wszystkich pacjentów włączonych do programów lekowych (scenariusz optymistyczny), a jego najniższa wartość zgodnie z prezentacjami prof. Kurzyny raportowana została dla roku 2015 i wynosi 6,3% [15],
- Maksymalną – przyjęto ryzyko na podstawie analizy ekonomicznej Garin 2009 [9], odnoszące się do chorych w FC IV WHO, co jest tożsame z założeniem o charakterze pesymistycznym, że pacjenci w horyzoncie czasowym analizy pozostaną w tej klasie czynnościowej, a więc nie uzyskają poprawy klinicznej (kwartalne ryzyko zgonu w publikacji Garin 2009 [9] wynosi 0,06, co oznacza roczną śmiertelność równą 21,9%).

Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet śmiertelności wiąże się z przyjęciem następujących założeń:

- W grupie pacjentów, u których wystąpił zgon koszt całkowity terapii został skorygowany współczynnikiem 0,5 (średnio zdarzenie to występuje w połowie roku, a więc chory będzie objęty leczeniem przez połowę okresu),
- Liczba pacjentów leczonych w drugim roku, którzy rozpoczęli terapię w roku pierwszym została pomniejszona, zgodnie z przyjętym współczynnikiem śmiertelności.

1.7. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.7.1. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 28. Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2017	2018	2019	2020
EPO+SIL	■	■	■	■
TRE+SIL	■	■	■	■
■	■	■	■	■
EPO+SIL+ERA	■	■	■	■

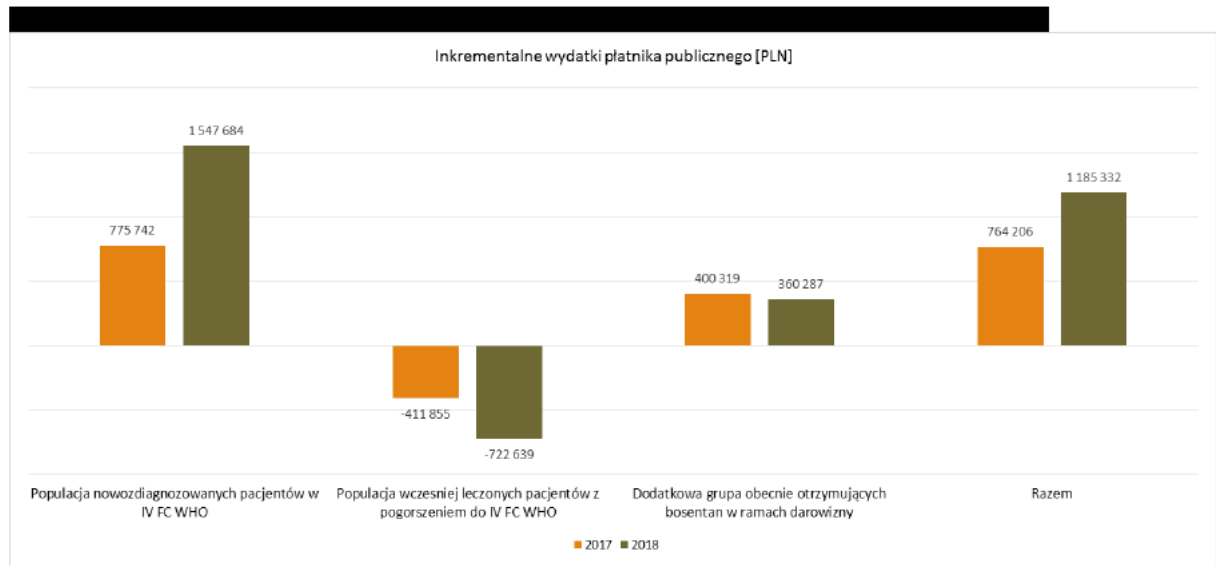
1.7.2. Analiza podstawowa: wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet, w tym koszt refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy. Wartości przedstawiono także w podziale na populację chorych nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO), populację chorych wcześniej leczonych, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO

W bieżącym wariantcie koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ [24] (co pozwoliło uwzględnić instrumenty dzielenia ryzyka raportowane w ramach komunikatów DGL)

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ

Scenariusz	Populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w IV FC WHO		Populacja wcześniej leczonych pacjentów z pogorszeniem do IV FC WHO		[REDACTED]		Razem	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Koszty całkowite [PLN]								
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA [PLN]								
Scenariusz istniejący	█	█	█	█	█	█	█	█
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



1.7.3. Analiza podstawowa: wariant bez instrumentów dzielenia ryzyka

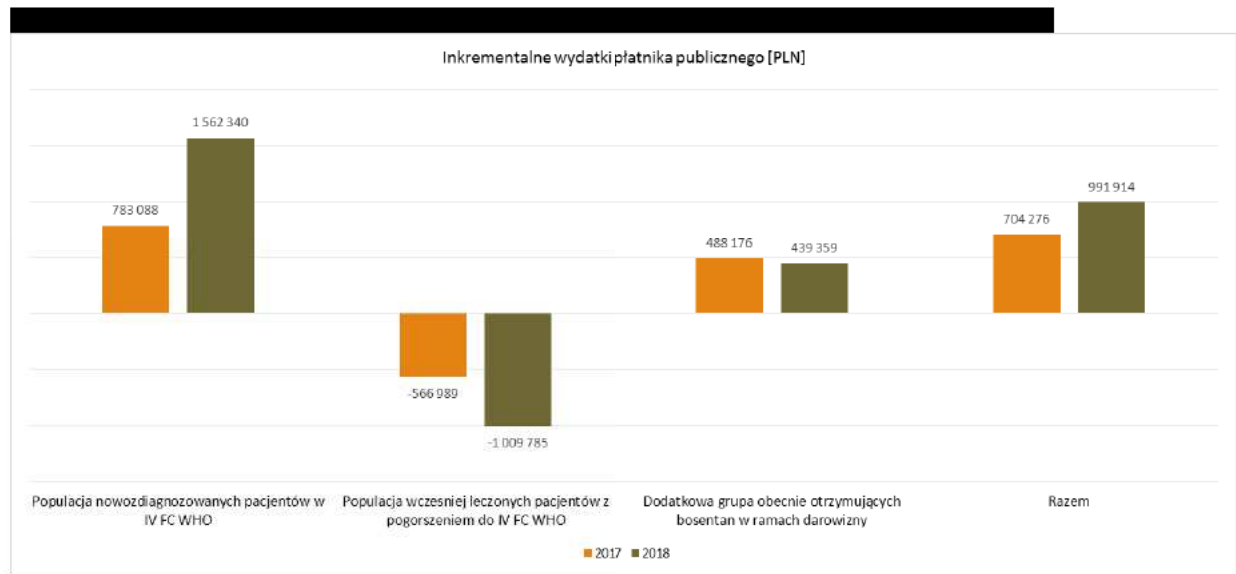
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet, w tym koszt refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy. Wartości przedstawiono także w podziale na populację chorych nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO), populację chorych wcześniej leczonych, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO

W bieżącym wariantcie koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia [26] oraz zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Wnioskodawcę (decyzja refundacyjna dla produktów leczniczych Veletri).

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w IV FC WHO		Populacja wcześniej leczonych pacjentów z pogorszeniem do IV FC WHO		[Redacted]		Razem	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Koszty całkowite [PLN]								
Scenariusz istniejący	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt inkrementalny	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA [PLN]								
Scenariusz istniejący	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz nowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższym wykresie.



1.7.4. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych zmiennych w modelu na wyniki analizy. Testowano następujące warianty:

Tabela 31. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
1	Uwzględnienie w kalkulacjach nieróżniących kosztów innych niż koszty leków	brak	Zgodnie z rozdziałem 1.5.3
2	Minimalna wielkość populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]
3	Maksymalna wielkość populacji docelowej	[Redacted]	[Redacted]
4	Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Einarson 2005 [5]		2,72 mg (EPO) 2,24 mg (TRE)
5	Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Narine 2005 [23]	1,87 mg (EPO) 2,58 mg (TRE)	2,50 mg (EPO) 2,50 mg (TRE)
6	Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil [31]		[Redacted] 3,63 mg (TRE)
7	Minimalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018	[Redacted]	[Redacted]
8	Maksymalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018	[Redacted]	[Redacted]
9	Minimalna śmiertelność roczna	10,0%	6,3%
10	Maksymalna śmiertelność roczna		21,9%

Numer	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
11	Scenariusz minimalny: maksymalna wielkość populacji docelowej + wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil + minimalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018 + maksymalna śmiertelność roczna	-	Kombinacja scenariuszy: 3, 6, 7 oraz 10
12	Scenariusz maksymalny: maksymalna wielkość populacji docelowej + wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Einarson 2005 + maksymalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018 + minimalna śmiertelność roczna	-	Kombinacja scenariuszy: 3, 4, 8 oraz 9

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej. koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ [24] (wariant z RSS) lub Obwieszczenie Ministra Zdrowia [26] (wariant bez RSS).

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	██████	██████	██████	██████
11	██████	██████	██████	██████	██████	██████
12	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Analiza podstawowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant	Koszty całkowite - scenariusz istniejący [PLN]		Koszty całkowite - scenariusz nowy [PLN]		Koszt inkrementalny [PLN]	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						

1.7.5. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Zgodnie z Komunikatami DGL NFZ w okresie 11.2015-10.2016 (1 rok) kwota refundacji substancji czynnych (ambrisentan, bosentan, epoprostenol, iloprost, macytentan, sildenafil, tadalafil, treprostynil) dostępnych w programach lekowych dedykowanych leczeniu TNP [24] wyniosła 89 648 537,55 PLN.

Zakładając, że:

[REDACTED]

W grupie pacjentów nowo zdiagnozowanych w FC IV WHO 100% chorych otrzymuje terapię epoprostenol+sildenafil, a w grupie pacjentów wcześniej leczonych z pogorszeniem do FC IV WHO

[REDACTED]

[REDACTED]

- Śmiertelność roczna wynosi 10%,

obecne roczne wydatki płatnika publicznego na substancje czynne dla rozpatrywanej populacji w programach lekowych, z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka rozliczanych przez NFZ i raportowanych w ramach komunikatów DGL, wyniosłyby [REDACTED], z czego [REDACTED] na terapię epoprostenol+sildenafil oraz [REDACTED] na terapię treprostynil+sildenafil.

[REDACTED]

1.8. Ograniczenia i dyskusja

Leczenie substancjami czynnymi ambrisentan, bosentan, epoprostenol, iloprost, macytentan, sildenafil, tadalafil, treprostynil tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce refundowane jest w ramach programów

lekowych [16, 17]. Niestety, pomimo niedużej ([15]) i dobrze monitorowanej populacji, nie udostępniono szczegółowych danych dotyczących leczenia chorych z TNP w formie rejestru (bądź publikacji retrospektywnych opisujących taki rejestr), w przeciwieństwie do innych krajów europejskich. W związku z powyższym obecnie nie istnieją źródła, na podstawie których można by bezpośrednio wyznaczyć udziały w rynku poszczególnych terapii (uwzględniając schematy jedno- i dwulekowe). Narodowy Fundusz Zdrowia udostępnia wyłącznie dane nieprzetworzone, pokazujące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami, a nie schematami lekowymi. Na brak wiarygodnych danych zwrócił uwagę także ekspert kliniczny.

W związku z powyższą sytuacją w analizie wpływu na budżet udziały w rynku w scenariuszu istniejącym zostały wyznaczone na podstawie danych z prezentacji prof. Kurzyny [15], zawierających informację o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami. Dane te stanowią podstawę dla wiarygodnych oszacowań, jednakże należy pamiętać, że odnoszą się one do całej populacji z TNP (a zatem obejmują chorych ze wszystkich klas czynnościowych), bez podziału na pacjentów otrzymujących mono- i politerapię.

W analizie rozróżniono między innymi (1) populację pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO [redacted]

[redacted] Założenia przyjęte w analizie mają zatem charakter konserwatywny, uwzględniając maksymalną liczbę chorych wcześniej zdiagnozowanych, którzy otrzymywać będą leczenie EPO+PDE-5i+ERA.

Oszacowane w analizie wpływu na budżet dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z uzyskaniem refundacji przez trójlekową terapię skojarzoną EPO+PDE-5i+ERA [redacted] (uwzględniając instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ i raportowane w ramach komunikatów DGL). Biorąc pod uwagę, że całkowite roczne wydatki NFZ na refundację substancji czynnych w programach lekowych dla TNP w okresie jednego roku (od 10.2015 do 09.2016) wyniosły 89,65 mln PLN, należy podkreślić, że dodatkowa kwota [redacted] związana z finansowaniem przez płatnika publicznego terapii EPO+PDE-5i+ERA stanowi [redacted] obecnych wydatków ponoszonych na leczenie TNP.

Zgodnie z Wytycznymi ESC/ERS [8] transplantacja płuc pozostaje ważną opcją terapeutyczną dla chorych, u których leczenie zachowawcze nie powiodło się i pozostają w III lub IV klasie czynnościowej WHO. Algorytm terapeutyczny w leczeniu TNP [8] zaleca rozważenie wpisu na listę chorych oczekujących na przeszczepienie płuc po niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na maksymalną terapię skojarzoną.

Zgodnie z danymi biuletynu POLTRANSPLANT [30] w 2015 roku w Polsce wykonano 24 przeszczepienia płuca lub obu płuc, a liczba aktywnie oczekujących na transplantację 31.12.2015 wyniosła 43 osoby, przy czym średni czas oczekiwania na przeszczepienie był równy 339 dni (w ciągu całego roku zmarły 24 osoby oczekujące). Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów z przeprowadzoną transplantacją, czas oczekiwania oraz przede wszystkim fakt, że wskazania do przeszczepu jednego lub obu płuc nie obejmują wyłącznie TNP (lecz także: zaawansowane samoistne zwłóknienie płuc, sarkoidozę w fazie zwłóknienia, pylicę w fazie zwłóknienia, inne restrykcyjne schorzenia płuc, zaawansowane postacie rozedmy płuc, mukowiscydozę, rozstrzenie oskrzeli [37]) szansa na uzyskanie transplantacji przez większość pacjentów z populacji docelowej w warunkach polskich jest niewielka. Terapia skojarzona, złożona z trzech leków różnych klas, stanowi zatem faktycznie ostatnią opcję terapeutyczną w grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym z wysokim ryzykiem zgonu.

1.9. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja w odniesieniu do finansowania rozważanej technologii medycznej nie spowoduje pojawiania się istotnych wydatków z perspektywy pacjenta, a bieżąca analiza wpływu na budżet nie zawiera dodatkowej perspektywy (ponieważ finansowanie technologii nie spowoduje istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia), w związku z powyższym nie zachodzi konieczność przeprowadzenia analizy istotnych aspektów prawnych, etycznych i społecznych związanych z uzyskaniem refundacji przez skojarzoną terapię trójlekową epoprostenol+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny [1].

1.10. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2017-2018).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący”, w którym założono, że w latach 2017-2018 zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna leczenia TNP w Polsce oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej, i „nowy”, po wprowadzeniu finansowania epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W przypadku wprowadzenia refundacji terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego, uwzględniając instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ.

Przy założeniu kosztów jednostkowych substancji czynnych refundowanych w ramach programów lekowych dla TNP na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia, w przypadku wprowadzenia refundacji terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [redacted]

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji trójlekowej terapii skojarzonej przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej z wynikami scenariuszy minimalnego i maksymalnego (opis scenariuszy znajduje się w rozdziale 1.7.4).

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy skrajnych

Wariant	Scenariusz	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
		I rok refundacji (2017)	II rok refundacji (2018)
Z uwzględnieniem RSS	Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]
Bez uwzględnienia RSS	Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]
	Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]

Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w ramach programu lekowego umożliwi pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym dostęp do leczenia zgodnego z uznaną w innych krajach europejskich praktyką kliniczną, wpisującą się w zalecenia najnowszych Wytycznych ESC/ERS [8]. Finansowanie z środków płatnika publicznego skojarzonej terapii trójlekowej stanowi szansę na osiągnięcie poprawy klinicznej w grupie pacjentów wysokiego ryzyka, w której występuje wysoka śmiertelność.

2. ZAŁĄCZNIK 1: KALKULACJA ROCZNEGO KOSZTU TERAPII W OPARCIU O DANE Z KOMUNIKATU DGL NFZ ZA OKRES 01.-10.2016

Tabela 35. Roczny koszt terapii oraz efektywna cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszty/dawkę dzienną [PLN]	Koszt roczny terapii [PLN]
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	5909991102807	1,00	323,75	323,75	0,09	23,13	8 440,63
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	5909991102869	361,95	589 567,56	1 628,88	0,23	58,17	21 233,62
Bosentanum	Bosentan Celon, tabl. powł., 125 mg	5909991103330	80,52	101 984,59	1 266,64	0,18	45,24	16 511,52
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	5909991100063	474,00	451 438,40	952,40	0,14	34,01	12 415,24
Bosentanum	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	7640161080027	2 007,76	6 129 277,98	3 052,80	0,44	109,03	39 795,38
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 5 mg	5909990643165	64,00	559 653,30	8 744,58	58,30	582,97	212 784,85
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 10 mg	5909990643189	81,00	738 826,65	9 121,32	30,40	304,04	110 976,02
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	7640111931133	795,00	8 843 325,48	11 123,68	37,08	370,79	135 338,10
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	5909990423040	4 487,62	7 073 715,82	1 576,27	0,88	52,54	19 178,00
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	5909990967780	51,00	50 739,70	994,90	0,89	53,30	19 453,77
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	5909990046805	79,85	525 984,42	6 587,16	329,36	848,29	309 624,50
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990046850	545,60	9 021 573,39	16 535,14	330,70	851,75	310 888,95
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990046867	918,00	30 348 029,46	33 058,86	330,59	851,46	310 781,51

3. ZAŁĄCZNIK 2: KALKULACJA ROCZNEGO KOSZTU TERAPII W OPARCIU O DANE Z OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 28 GRUDNIA 2016 R.

Tabela 36. Roczny koszt terapii oraz cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP zgodnie z Obwieszczeniem MZ [26]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Średnia dawka dzienna [mg]	Koszt/dawkę dzienną [PLN]	Koszt roczny terapii [PLN]
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	5909990423040	1598,94	1 800	0,89	60	53,30	19 453,77
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	5909990967780	994,90	1 120	0,89	60	53,30	19 453,85
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	5909991102807	1516,16	3 500	0,43	250	108,30	39 528,46
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	5909991102869	3032,32	7 000	0,43	250	108,30	39 528,46
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	5909991100063	3032,32	7 000	0,43	250	108,30	39 528,46
Bosentanum	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	7640161080027	3032,32	7 000	0,43	250	108,30	39 528,46
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 5 mg	5909990643165	9413,33	150	62,76	10	627,56	229 057,70
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 10 mg	5909990643189	18826,67	300	62,76	10	627,56	229 057,82
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	7640111931133	10611,97	300	37,09	10	370,89	135 376,19
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	5909990046805	11884,32	20	530,60	2,58	1 366,60	498 807,96
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	5909990046850	26529,93	50	530,60	2,58	1 366,60	498 808,06
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	5909990046867	46711,73	100	467,12	2,58	1 203,10	439 130,21
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	5909990046874	90098,57	200	450,49	2,58	1 160,28	423 501,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Liczba mg/op.	Koszt refundacji/mg [PLN]	Średnia dawka dzienna [mg]	Koszt/dawkę dzienną [PLN]	Koszt roczny terapii [PLN]
Kalkulacja dziennego kosztu terapii epoprostenolu zgodnie z decyzją refundacyjną ważną na dzień 1. marca 2017								
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	5909991089085	181,44	0,5	362,88	1,87	678,59	247 685,76
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	5909991089092	544,32	1,5	362,88	1,87	678,59	247 685,76

4. ZAŁĄCZNIK 3: SPRAWOZDANIE Z DZIAŁALNOŚCI NFZ ZA II KWARTAŁ 2016 ROKU: DANE ŹRÓDŁOWE

Tabela 37. Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2016 roku: dane źródłowe [25]

Program lekowy		Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem (osoby o niepowtarzalnych numerach PESEL)
Numer załącznika z obwieszczenia Nazwa	Kod	Nazwa			
B.31. Leki w programie lekowym - leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)	5.08.09.0000008	Bosentanum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg		12 147 896	346
	5.08.09.0000029	Iloprostum - i - inhalacja (inhalation) - 0.001 mg		600 950	60
	5.08.09.0000066	Trepstynilum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg		59 695,43	127
	5.08.09.0000069	Ambrisentanum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg		20 250	15
	5.08.09.0000082	Tadalafilum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg		33 600	7
B.68. Leki w programie lekowym - leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP)	5.08.09.0000055	Sildenafilum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg		3 604 252	539
	5.08.09.0000093	Epoprostenolum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg		6 143	18
	5.08.09.0000102	Macytentanum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg		64 960	96

Średnią dawkę dzienną epoprostenolu oraz treprostynilu oszacowano w następujący sposób:

- Obliczono średnią liczbę mg przypadającą na jednego pacjenta w okresie sześciu miesięcy (iloraz liczby jednostek rozliczeniowych oraz liczby osób objętych leczeniem),
- Powyższą wartość podzielono przez liczbę dni przypadającą dla okresu połowy roku.

5. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Badesch D, Raskob G, Elliott G I wsp. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics From the REVEAL Registry, *CHEST* 2010; 137(2):376–387
3. Bergot E, Sitbon O, Cottin V, i wsp. Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: Data from the French pulmonary hypertension registry, *International Journal of Cardiology* 172 (2014) 561–567.
4. Borrie AE, Ostrow DN, Levy RD, Swiston JR. Assessing response to therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A consensus survey of Canadian pulmonary hypertension physicians. *Can Respir J* 2011;18(4):230-234
5. Einarson T, Granton J, Vicente C, i wsp. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: A Canadian analysis, *Can Respir J* Vol 12 No 8 November/December 2005, 419-425.
6. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M i wsp. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry, *Eur Respir J* 2012; 40: 596–603.
7. Farber H Miller D Poms A. i wsp., Five-year Outcomes of Patients Enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Disease Management (REVEAL). *Chest*. 2015 Oct;148(4):1043-54.
8. Galie` N, Humbert M, Vachiery J-L, i wsp. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *European Heart Journal* 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv317. [Tłumaczenie polskie: Dąbrowska-Kugacka A, Torbicki A, Fijałkowska A i wsp. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, *Kardiologia Polska* 2015; 73, 12: 1127–1206].
9. Garin M, Clark L, Chumney E i wsp. Cost-Utility of Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension A Markov State-Transition Decision Analysis Model, *Clin Drug Investig* 2009; 29 (10): 635-646.
10. Hoepfer M, Huscher D, Ghofrani HA i wsp. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry., *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 871–880.
11. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016. <http://www.nfz.gov.pl/>
12. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H I wsp. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry, *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14:45
13. Karyofilis P, Manginas A, Thomopoulou S I wsp. Pulmonary Arterial Hypertension: Many Years' Experience and Modern Approach to a Malignant Disease in a Pulmonary Hypertension Centre, *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 484-492
14. Kopeć G, Podolec P, Poradnik dla pacjentów. Tętnicze nadciśnienie płucne. Diagnostyka i leczenie. Wydanie I, 2016.
 Kurzyna M, Epidemiologia i leczenie nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2015, 5 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Warszawa, 16-17 października 2015 roku [prezentacja].
 Kurzyna M, Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013, 3 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Białystok, 8-9 listopada 2013 [prezentacja].
 Kurzyna M, Leczenie TNP w Polsce – stan na rok 2014, 4 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Kraków, 17-18 października 2014 roku [prezentacja].
15. Kurzyna M, Realizacja Programów NFZ. Leczenie PAH i CTEPH w Polsce w 2016 roku. Prezentacja na 6 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Poznań, 18-19 listopada 2016 roku [dokument nieopublikowany].
16. LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), Załącznik B.31. do Obwieszczenia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r.
17. LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM, EPOPROSTENOLEM I MACYTENTANEM (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), Załącznik B.68. do Obwieszczenia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków,

- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r.
18. Lee W-T, Ling Y, Sheares K. i wsp. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK., *Eur Respir J* 2012; 40: 604–611.
 19. Ling Y, Johnson M, Kiely D, I wsp. Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension Results from the Pulmonary Hypertension Registry of the United Kingdom and Ireland, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 8, pp 790–796
 20. Lipińska M. i wsp. Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2016.
 21. McGoon MD, Miller DP, REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry, *Eur Respir Rev* 2012; 21: 123, 8–18
 22. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G i wsp. Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry, *Respiration* 2015;89:127–140
 23. Narine, L. K. Hague, J. H. Walker, C. Vicente, R. Schilz, O. Desjardins, T. R. Einarson & M. Iskedjian (2005) Cost-minimization analysis of treprostinil vs. epoprostenol as an alternate to oral therapy non-responders for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *Current Medical Research and Opinion*, 21:12, 2007-2016
 24. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń – październik 2016 r. 24-01-2017.
 25. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 roku sporządzone na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 roku w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz . 923), Warszawa , wrzesień 2016.
 26. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133)
 27. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H, Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan, *LifeSciences* 118 (2014) 414–419.
 28. Olsson K, Delcroix M, Ghofrani HA i wsp. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA)., *Circulation*. 2014;129:57-65.
 29. Opsumit 10 mg tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego.
 30. POLTRANSPLANT, Biuletyn Informacyjny, nr 1 (24), maj 2016., http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf
 31. Remodulin, 1 mg/ml, roztwór do infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
 32. Revatio 20 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
 33. 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.
 34. Sitbon O, Jais X, Savale L. I wsp. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study, *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–1697.
 35. Small M, Piercy J, Pike J, Cerulli A, Incremental Burden of Disease in Patients Diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Monotherapy and Combination Vasodilator Therapy., *Adv Ther* (2014) 31:168–179.
 36. Stayveer 62,5 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
 37. Śląskie Centrum chorób Serca w Zabrze, Informacje medyczne o transplantacji serca i płuc, <http://www.sccs.pl/?act=169>

38. 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.).
39. VELETRI, 0,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, VELETRI, 1,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
40. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA 2014.
41. Volibris 5 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
42. Wilkens H, Grimminger F, Hoepfer M. I wsp. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany, *Respiratory Medicine* (2010) 104, 902-910
43. Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1
44. Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik.
45. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 2.

6. SPIS TABEL

Tabela 1. Chorobowość i zapadalność TNP w Polsce [15].	11
Tabela 2. Liczebność populacji z TNP w FC IV WHO– dane epidemiologiczne	13
Tabela 3. Odsetek pacjentów z TNP w klasie czynnościowej WHO FC IV	14
Tabela 4. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	14
Tabela 5. Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana: FC IV WHO.....	14
Tabela 6. Liczebność populacji z TNP w FC III WHO– dane epidemiologiczne.....	15
Tabela 7. Odsetek pacjentów wcześniej leczonych z TNP w klasie czynnościowej WHO FC III	15
Tabela 8. Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana: FC III WHO	15
Tabela 9. Całkowita wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	16
Tabela 10. Wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	17
Tabela 11. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	18
Tabela 12. Udziały w rynku: pacjenci leczeni treprostynilem i epoprostenolem	19
Tabela 13. Udziały w rynku: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w grupie wysokiego ryzyka – w FC IV WHO	20
Tabela 14. Udziały w rynku: populacja wcześniej leczonych pacjentów z pogorszeniem stanu zdrowia do FC IV WHO	20
Tabela 15. Udziały w rynku: dodatkowa populacja obecnie otrzymujących bosentan w ramach darowizny wraz z refundowanymi EPO i SIL	20
Tabela 16. Odsetek pacjentów leczonych w obrębie ERA oraz PDE-5i w ramach trójcelkowej terapii skojarzonej.....	21
Tabela 17. Koszt jednostkowy produktu Veletri: Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 marca 2017 r. 22	
Tabela 18. Roczny koszt terapii oraz cena za mg epoprostenolu uwzględniające instrument dzielenia ryzyka	22
Tabela 19. Komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2016-10.2016: dane źródłowe wykorzystane w analizie	23
Tabela 20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r.: dane źródłowe wykorzystane w analizie	24
Tabela 21. Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP	24
Tabela 22. Koszty jednostkowe i całkowite substancji czynnych.....	25
Tabela 23. Średni koszt roczny terapii antagonistą receptorów endoteliny ważony udziałami w rynku	26
Tabela 24. Koszt jednostkowy hospitalizacji	26
Tabela 25. Koszt całkowity hospitalizacji	27
Tabela 26. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem działań niepożądanych	27
Tabela 27. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z leczeniem posocznicy	27
Tabela 28. Zużycie zasobów: liczba pacjentów leczonych	28
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ	29
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant bez uwzględnienia RSS.....	30
Tabela 31. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości	31
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ	32
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.....	32
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy skrajnych	35

Tabela 35. Roczny koszt terapii oraz efektywna cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP	37
Tabela 36. Roczny koszt terapii oraz cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP zgodnie z Obwieszczeniem MZ [26]	38
Tabela 37. Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2016 roku: dane źródłowe [25]	40

7. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Wpływ refundacji terapii EPO+PDE-5i+ERA na wydatki płatnika publicznego: wariant z uwzględnieniem RSS 30

Wykres 2. Wpływ refundacji terapii EPO+PDE-5i+ERA na wydatki płatnika publicznego: wariant bez uwzględnienia RSS 31