

Instytut Arcana

Ul. Piłk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Uptravi® (seleksypag) stosowany
w terapii skojarzonej z inhibitorem
PDE-5i oraz antagonistą
receptorów endoteliny w leczeniu
tętniczego nadciśnienia płucnego -
analiza ekonomiczna

Kraków, listopad 2019

SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	9
1.1. Metodyka	9
1.1.1. Cel analizy	9
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	9
1.1.2.1. Populacja	9
1.1.2.2. Interwencja	9
1.1.2.3. Komparator	10
1.1.2.4. Wyniki zdrowotne	11
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	11
1.1.4. Perspektywa	11
1.1.5. Horyzont czasowy	12
1.1.6. Dyskontowanie	12
1.1.7. Technika analityczna	12
1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej	12
1.1.7.2. Analiza wrażliwości	14
1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu	14
1.1.7.4. Walidacja konwergencji	14
1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna	14
1.2. Model decyzyjny	15
1.2.1. Opis modelu	15
1.2.2. Założenia modelu	19
1.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	20
1.2.4. Ryzyka zdarzeń: parametry modelu	21
1.2.4.1. Zdarzenia typu zachorowanie/zgon	21
1.2.4.2. Zdarzenia typu zachorowanie/zgon oraz zgon w FC IV WHO	24
1.2.4.3. Śmiertelność w populacji ogólnej	25
1.2.4.4. Hospitalizacje z powodu zdarzeń typu zachorowanie/zgon	25
1.2.4.5. Poprawa klasy czynnościowej WHO	26
1.2.4.6. Ciężkie działania niepożądane	27
1.2.4.7. Przerwanie leczenia	29
1.2.5. Koszty	29
1.2.5.1. Koszt produktu leczniczego Uptravi®	30
1.2.5.2. Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego dla tętniczego nadciśnienia płucnego	33
1.2.5.3. Substancje czynne - zużycie zasobów	35
1.2.5.4. Koszty związane ze standardową opieką nad pacjentem z TNP	41
1.2.5.5.1. Hospitalizacja związana z wystąpieniem działań niepożądanych	44
1.2.6. Użyteczności	50
1.3. Analiza progowa – zakres oszacowań	54
1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	55
1.4.1. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości	57

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

1.4.2.	Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	60
1.5.	Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych.....	61
1.6.	Wyniki analizy użyteczności kosztów: porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA.....	65
1.6.1.	Analiza podstawowa.....	65
1.6.1.1.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	65
1.6.1.2.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	66
1.6.1.	Perspektywa społeczna.....	67
1.6.2.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	67
1.6.2.1.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	68
1.6.2.2.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	69
1.7.	Wyniki analizy użyteczności kosztów: porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA.....	78
1.7.1.	Analiza podstawowa.....	78
1.7.1.1.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	78
1.7.1.2.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	78
1.7.2.	Perspektywa społeczna.....	79
1.7.3.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	80
1.7.3.1.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	81
1.7.3.2.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	82
1.8.	Wyniki analizy użyteczności kosztów: porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC.....	90
1.8.1.	Analiza podstawowa.....	90
1.8.1.1.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	90
1.8.1.2.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	90
1.8.2.	Perspektywa społeczna.....	91
1.8.3.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	92
1.8.3.1.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.....	93
1.8.3.2.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	94
1.9.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	101
1.10.	Walidacja modelu.....	102
1.11.	Ograniczenia analizy.....	104
1.12.	Dyskusja i wnioski.....	106
2.	Załączniki.....	111
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	111
2.1.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	113
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	115
2.2.1.	Diagramy wyszukiwania użyteczności.....	115
2.2.2.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	117
2.3.	Strategie wyszukiwania użyteczności: spadek jakości życia związany z drogą podania leków.....	118
2.3.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności: spadek jakości życia związany z drogą podania leków.....	118
2.4.	ZAŁĄCZNIK 1: Kalkulacja rocznego kosztu terapii w oparciu o dane z komunikatu DGL NFZ za okres 04.2018-03.2019.....	121
2.5.	ZAŁĄCZNIK 1: Kalkulacja rocznego kosztu terapii w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ.....	122
3.	Piśmiennictwo.....	160
4.	Spis tabel.....	165
5.	Spis Wykresów i diagramów.....	169

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

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

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model korporacyjny firmy *Cost-Effectiveness Model for Upravi (Selexipag) in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)*.

Eksperti kliniczni uczestniczący w badaniu ankietowym

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

Dodatkowe konsultacje z ekspertami klinicznymi

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

Data zakończenia analizy: listopad 2019 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOS	Bosentan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Dobowa dawka leku (ang. <i>Delivered Daily Dose</i>)
EPO	Epoprostenol
ERA	Antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>)
FC	Klasa funkcjonalna (ang. <i>functional class</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ILO	Iloprost
iv	Dożylnie (ang. <i>Intravenous</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MAC	Macytentan
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAH	Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>Pulmonary arterial hypertension</i>)
PDE-5i	Inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5 inhibitor</i>)
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Year</i>)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
sc	Podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i>)
sGCs	Stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylowej
SEL	Seleksypag
SIL	Sildenafil
TNP	Tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	Treprostynil

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii seleksypagiem (SEL) (produkt leczniczy Uptravi®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) w ramach programu lekowego.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej WHO (pomimo dotychczasowego leczenia), z nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniem jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę minimalizacji kosztów, w której porównano następujące opcje terapeutyczne:

- Terapia skojarzona SEL+PDE-5i+ERA, zgodnie z wnioskowanymi zapisami programu lekowego: seleksypag z sildenafilem i bosentanem (lub macytentanem),
- Terapia skojarzona treprostynil+sildenafil+ antagonistą receptorów endoteliny (TRE+SIL+ERA),
- Terapia skojarzona iloprost+sildenafil+ antagonistą receptorów endoteliny (ILO+SIL+ERA),
- Terapia skojarzona epoprostenol+sildenafil+ERA (bosentan lub macytentan); (EPO+SIL+ERA).

Biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, wytyczne postępowania klinicznego oraz wskazania ekspertów klinicznych właściwym komparatorem dla leku Uptravi® podawanego doustnie w skojarzeniu z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA), w populacji pacjentów z TNP w FC III WHO, z nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniem skojarzonym jest schemat trójlekowy prostacyklina + inhibitor PDE-5 (sildenafil) + antagonistą receptorów endoteliny.

W celu oceny opłacalności leczenia TNP trójlekową terapią skojarzoną z udziałem seleksypagu wykorzystano utworzony w programie MS Excel model korporacyjny, w którym w celu wyznaczenia oczekiwanych średnich kosztów wykorzystano metodę mikrosymulacji (symulacji indywidualnych). Dane o skuteczności na ramieniu interwencji zaczerpnięto z randomizowanego badania klinicznego GRIPHON [61] włączonego do analizy klinicznej [27].

Ponieważ brak jest badań bezpośrednio porównujących schemat SEL+PDE-5i+ERA z komparatorami TRE+SIL+ERA, ILO+SIL+ERA i EPO+SIL+ERA, a ze względu na ograniczoną jakość dowodów naukowych po stronie technologii alternatywnych niemożliwe jest również przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z udziałem wspólnego komparatora (np. placebo), w analizie ekonomicznej należało konserwatywnie przyjąć, że skuteczność porównywanych interwencji jest taka sama (inne założenie skutkowałoby zawyżeniem lub zaniżeniem wyników na korzyść jednej z rozpatrywanych opcji terapeutycznych, nie mając uzasadnienia w świetle dostępnych dowodów naukowych). **Należy tutaj podkreślić, iż dostępne są dowody wysokiej wiarygodności (badanie RCT) przeprowadzone na dużej populacji pacjentów i oceniające istotnie klinicznie punkty końcowe dla terapii z udziałem seleksypagu, natomiast bardzo ograniczone i charakteryzujące się niską wiarygodnością dowody kliniczne dla komparatorów wymuszają konieczność przyjęcia podejścia zaprezentowanego powyżej.**

Przyjęty dożywotni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

Ponieważ terapia parenteralnymi prostacyklinami (komparatory) ma znaczący wpływ na zmniejszenie jakości życia pacjentów, w porównaniu z leczeniem podawanym drogą doustną (interwencja), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której miara efektów zdrowotnych są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo ze względu na niepewność dotyczącą rzeczywistego wpływu sposobu podania na jakość życia pacjentów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów zakładając brak różnic w jakości życia pacjentów stosujących porównywane interwencje.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Terapia skojarzona seleksypag+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty substancji czynnych w programie lekowym dla tętniczego nadciśnienia płucnego, koszty rozpoczęcia terapii i dostosowania dawek prostacyklin, koszty hospitalizacji oraz leczenia zdarzeń klinicznych nie wymagających hospitalizacji, koszty monitorowania i diagnostyki choroby, koszty tlenoterapii oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną oraz probabilistyczną.

Wyniki analizy

Analiza użyteczności kosztów

Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

- [REDAKTOWANE] Porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA: leczenie skojarzone SEL+PDE-5i+ERA jest terapią dominującą w stosunku do komparatora

Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie seleksypagiem w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej tj. schematów trójlekowych zawierających prostacyklinę podawaną parenteralnie w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny.

- Porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA: leczenie skojarzone SEL+PDE-5i+ERA jest terapią bardziej efektywną i droższą w stosunku do komparatora, wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi **2 829 215 PLN/QALY**.
- Porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA: leczenie skojarzone SEL+PDE-5i+ERA jest terapią bardziej efektywną i droższą w stosunku do komparatora, wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi **6 785 704 PLN/QALY**.
- Porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+ERA: leczenie skojarzone SEL+PDE-5i+ERA jest terapią bardziej efektywną i droższą w stosunku do komparatora, wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi **2 266 647 PLN/QALY**.

Analiza minimalizacji kosztów

Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS):

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS):

- Porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA: leczenie skojarzone SEL+PDE-5i+ERA jest terapią bardziej kosztowną w stosunku do komparatora, różnica kosztów jest równa 2 484 482 PLN,
- Porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA: leczenie skojarzone SEL+PDE-5i+ERA jest terapią bardziej kosztowną w stosunku do komparatora, różnica kosztów jest równa 3 168 456 PLN,
- Porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+ERA: leczenie skojarzone SEL+PDE-5i+ERA jest terapią bardziej kosztowną w stosunku do komparatora, różnica kosztów jest równa 2 239 304 PLN,

Wnioski końcowe

Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w III klasie czynnościowej WHO, z nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniem jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej, stanowią szczególną grupę chorych, dla których doustna terapia trójlekowa SEL+PDE-5i+ERA byłaby szansą na uzyskanie poprawy i kontroli objawów TNP oraz opóźnienie czasu do wystąpienia progresji choroby.

Terapia skojarzona SEL+ PDE-5i+ERA stanowi obiecującą, ze względu na możliwość odsunięcia w czasie terapii prostacyklinami oraz wygodną w zastosowaniu opcję terapeutyczną, która nie niesie ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem prostacyklin stosowanych pozajelitowo, a także może przyczynić się do efektywniejszego *compliance* w porównaniu do prostacyklin stosowanych w formie inhalacji.

Badanie RCT GRIPHON [61] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo seleksypagu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, będące podstawowym źródłem danych modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, jest największym randomizowanym badaniem klinicznym, jakie kiedykolwiek przeprowadzono w TNP, będąc jednocześnie pierwszym długoterminowym badaniem RCT oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo substancji ukierunkowanych na szlak prostacyklinowy (ze średnim okresem leczenia wynoszącym 70,7 tygodnia na ramieniu seleksypagu). Badanie wykazało długoterminową, klinicznie istotną poprawę wyników leczenia pacjentów, którzy otrzymywali terapię z udziałem seleksypagu. Ponadto GRIPHON [61] jest jedyną próbą kliniczną, która wykazała poprawę osiągniętych efektów zdrowotnych dla terapii skojarzonej złożonej z trzech leków oddziaływujących na różne szlaki wpływające na TNP.

Należy podkreślić, że przed opublikowaniem badania *GRIPHON* nie było żadnych dowodów z badań RCT na ocenianą w długim okresie czasu skuteczność terapii skojarzonej skierowanej na ścieżkę PGI₂, zatem jego wyniki dostarczyły unikatowych i oczekiwanych danych przedstawiających korzyści doustnej terapii seleksypagiem w skojarzeniu z ERA i PDE-5i u pacjentów z TNP.

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały, że przy uwzględnieniu wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka leczenie z udziałem seleksypagu jest terapią dominującą bądź kosztowo-efektywną w porównaniu z obecną praktyką kliniczną.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności wprowadzenia refundacji terapii seleksypagiem (SEL) (produkt leczniczy Uptravi®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. *Pulmonary Arterial Hypertension, PAH*) w ramach programu lekowego.

Opracowanie zostało przeprowadzone na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

1.1.2.1. Populacja

Populacja docelowa, zgodnie z opisem projektowanego programu lekowego [51] obejmuje dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej WHO (pomimo dotychczasowego leczenia), z nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniem jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej.

1.1.2.2. Interwencja

Skojarzona terapia trójlekowa zawierająca substancje czynne z trzech różnych klas leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- 1) seleksypag (SEL) (produkt leczniczy Uptravi®) – selektywny agonista receptorów IP,
- 2) inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i),
- 3) antagonist receptorów endoteliny (ERA).

Zgodnie z opisem projektowanego programu lekowego [51] w ramach terapii skojarzonej seleksypag+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny (SEL+PDE-5i+ERA) pacjent będzie mógł otrzymać:

- seleksypag,
- sildenafil - inhibitor fosfodiesterazy typu 5 refundowany w ramach programu lekowego dedykowanego leczeniu TNP [35],
- bosentan lub macytentan - antagoniści receptorów endoteliny refundowani w ramach programu lekowego dedykowanego leczeniu TNP, przy czym zgodnie z zapisami programu:
 - Selexipag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie selexipagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentanem włączono zamiast bosentanem z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku gdy leczenie w schemacie selexipag + sildenafil +bosentan było nieskuteczne [51].

Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza. [51]

Dawkowanie wszystkich składowych terapii trójlekowego jest zgodne z ich Charakterystykami produktu leczniczego [51].

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

1.1.2.3. Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [57] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [1].

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ESC/ERS dotyczącymi rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego z 2015 roku [16] sekwencyjne leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej klas leków, jest najczęściej wykorzystywaną strategią terapeutyczną zarówno w randomizowanych próbach klinicznych jak i w praktyce klinicznej. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej według Wytycznych ESC/ERS należy dołączyć lek z kolejnej klasy, ukierunkowany na inny szlak przyczyniający się do patogenezy PAH.

Biorąc pod uwagę zapisy Wytycznych ESC/ERS, terapia SEL+PDE-5i+ERA może zastępować obecnie stosowane terapie trójlekowe z udziałem prostacykliny, inhibitora PDE-5 oraz antagonisty receptorów endoteliny - ukierunkowanie, podobnie jak wnioskowana interwencja, na trzy oddzielne szlaki zaangażowane w postęp TNP i obejmujące jednocześnie trzy substancje czynne.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego *Produkt leczniczy Uptravi® (seleksypag) w ramach terapii skojarzonej (seleksypag + inhibitor PDE-5 + antagonist receptorów endoteliny) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego po zmianach programu lekowego B.31.* z udziałem pięciu ekspertów klinicznych [3] następujące schematy terapeutyczne zostały wskazane jako komparatory dla schematu SEL+PDE-5i+ERA:

- Terapia skojarzona treprostynil+sildenafil+bosentan (TRE+SIL+BOS) [REDACTED]
- Terapia skojarzona iloprost+sildenafil+bosentan (ILO+SIL+BOS) [REDACTED]
- Terapia skojarzona epoprostenol+sildenafil+ macytentan (EPO+SIL+MAC) [REDACTED]

Biorąc pod uwagę odsetki przejścia rynku przez terapię z udziałem seleksypagu, które zostały zaprezentowane w analizie wpływu na budżet [67], przyjęto że podstawowymi komparatorami dla schematu SEL+PDE-5i+ERA są terapie TRE+SIL+BOS oraz ILO+SIL+BOS.

W analizie, biorąc pod uwagę zapisy obecnie obowiązującego programu lekowego (dopuszcza on stosowanie macytentanu w trójlekowych skojarzeniach z treprostynilem i sildenafilem oraz iloprostem i sildenafilem w przypadku spełnienia następującego warunku: wystąpienie cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem [wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy], pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu), w celu ujednoczenia nazewnictwa występującego w poszczególnych częściach raportu HTA, trójlekowe terapie skojarzone będą nazywane następująco:

- iloprost stosowany z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (ILO+ PDE-5i+ERA);
- treprostynil stosowany z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (TRE+PDE-5i+ERA).

Podsumowując, z uwagi na fakt, że **docelowa populacja** obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg. WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, a **wnioskowana interwencja dotyczy**

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

terapii trójlekowej SEL+PDE-5i+ERA, w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi klinicznymi rozpatrywano wyłącznie trójlekowe opcje terapeutyczne (prostacykliny/analogi prostacyklin w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA), co zostało również wskazane przez ekspertów klinicznych.

W opinii ekspertów klinicznych w praktyce obecna ścieżka terapeutyczna u tych pacjentów prowadzi do zmiany leczenia w momencie nieskuteczności terapii z zastosowaniem dwulekowej terapii skojarzonej ERA+PDE-5i i dodania trzeciego leku o odmiennym mechanizmie działania, a mianowicie leku działającego na szlaku prostacykliny (treprostinil, iloprost, epoprostenol). **Jest to postępowanie zgodne z wytycznymi klinicznymi, które w momencie nieskuteczności leczenia PDE-5i+ ERA, zalecają dołączenie trzeciego leku ukierunkowanego na szlak prostacyklinowy.**

1.1.2.4. Wyniki zdrowotne

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią:

- lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych w TNP,
- zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*, LYG), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu uwzględnione w modelu decyzyjnym.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model korporacyjny *Cost-Effectiveness Model for Uptravi (Selexipag) in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)*, którego struktura, założenia oraz dane zostały opisane w dokumencie *Technical Report (Cost-Effectiveness Analysis of Uptravi® in Pulmonary Arterial Hypertension Patients [9])*. Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [28] oraz analizą kliniczną [27].

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [57] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Terapia skojarzona seleksypag+inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym) dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki analizy uzyskane przy przyjęciu perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty pośrednie, mając na uwadze wpływ tętniczego nadciśnienia płucnego na utratę produktywności przez chorych.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

1.1.5. Horyzont czasowy

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego ma charakter ciągły, a odstawienie leków spowodowałoby pogorszenie stanu klinicznego pacjentów. Wyniki zdrowotne i koszty o charakterze różniącym (spadek użyteczności związany z drogą podania leków, koszt terapii w ramach programu lekowego itd.) ujawniają się w ciągu całego życia chorego, przyjęto zatem dożywotni horyzont czasowy: model śledzi poszczególnych pacjentów przez okres 50 lat, po zakończeniu którego, zgodnie z otrzymanymi wynikami, u >99,9% chorych raportowano zgon (średni wiek wyjściowy pacjentów wynosi 52,2 lat).

Model dopuszcza możliwość zmiany długości horyzontu czasowego analizy.

1.1.6. Dyskontowanie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [45] przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant z brakiem dyskontowania [2].

1.1.7. Technika analityczna

1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [27], ze względu na brak, lub ograniczoną jakość dowodów naukowych po stronie komparatora, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z technologią alternatywną. Oceniane punkty końcowe w próbach klinicznych badających skuteczność iloprostu, treprostynilu i epoprostenolu nie są zgodne z obecnie preferowanymi dla TNP (porównaj zalecenia określone podczas 4. oraz 5. Światowego Sympozjum TNP). W związku z powyższym, w modelu ekonomicznym, w analizie podstawowej, przyjęto brak różnic w skuteczności terapii seleksypag + inhibitor fosfodiesterazy typu 5+antagonista receptorów endoteliny oraz treprostynil+sildenafil+bosentan, iloprost+sildenafil+bosentan i epoprostenol+sildenafil+ macytentan.

Oznacza to, że następujące parametry są równe dla ramienia interwencji i komparatorów:

- prawdopodobieństwo przejścia do niższej klasy czynnościowej wg. WHO, tj. polepszenia stanu zdrowia,
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń typu zachorowanie/zgon,
- prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu.

Przeprowadzenie analizy efektywności kosztów, przy wyżej opisanych założeniach, nie jest możliwe, bowiem w modelu liczba zyskanych lat życia dla interwencji jest równa liczbie zyskanych lat życia dla komparatora (inna sytuacja ma miejsce w wybranych wariantach analizy wrażliwości, w których testowano różne wartości parametrów związanych ze skutecznością ocenianych interwencji).

Jednakże ograniczenie analizy ekonomicznej do analizy konsekwencji kosztów bądź minimalizacji kosztów byłoby niewłaściwe, gdyż terapia parenteralnymi prostacyklinami ma znaczący wpływ na zmniejszenie jakości życia pacjentów, w porównaniu z leczeniem podawanym drogą doustną. Całkowita liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*) na ramieniu interwencji (seleksypag + sildenafil + bosentan lub macytentan; wszystkie substancje podawane doustnie, w formie tabletek) będzie zatem różna od całkowitej liczby QALY na ramieniu komparatora (treprostynil w postaci ciągłego wlewu podskórnego+ sildenafil + bosentan, iloprost podawany w formie inhalacji + sildenafil + bosentan, epoprostenol w postaci ciągłego wlewu dożylnego + sildenafil + macytentan).

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Treprostinil jest podawany w postaci ciągłego (24 godziny na dobę) wlewu podskórnego za pomocą pompy napędzanej baterią, która jest podłączona drenem do wkłucia (rodzaju wenflonu) umieszczonego w skórze. Wokół miejsca wkłucia mogą się pojawić zaczerwienienie, swędzenie, bolesność, stan zapalny lub obrzęk o różnym stopniu nasilenia. Występują one zwykle w ciągu pierwszych dni po założeniu wkłucia, dlatego zazwyczaj jest ono zmieniane nie częściej niż co 3-4 tygodnie [24]. Na obniżenie jakości życia pacjentów, oprócz samego sposobu podania substancji, wpływają najczęściej wystąpienie znacznej bolesności oraz pojawianie się infekcji w miejscu wkłucia. W przypadku podania podskórnego treprostynilu występuje znaczna różnica dla pompy wykorzystywanej w ciągłej infuzji podskórnej w porównaniu z pompami stosowanymi w innych jednostkach chorobowych (na przykład standardowa pompa insulinowa). Ból w miejscu wkłucia występuje częściej niż podczas ciągłej iniekcji insuliny, ponieważ co kilka tygodni należy zmieniać miejsce wkłucia, a początek iniekcji powoduje ból w tkance podskórnej. Dodatkowo, jeżeli zaistnieje problem z pompą lub cewnikiem zakłócający przepływ leku, to pacjenci muszą mieć możliwość dotarcia do szpitala w ciągu maksymalnie 30 minut.

Iloprost stosowany w inhalacjach jest kłopotliwą, a nawet uciążliwą i niechętnie wybieraną przez pacjenta terapią, gdyż wymaga przyjęcia średnio 6-9 dawek na dobę (15 minutowe inhalacje), co może prowadzić do braku compliance [11]. Dodatkowo pacjent (lub opiekun) musi poświęcić czas na przygotowanie nebulizatora do inhalacji oraz utrzymanie urządzenia w czystości (w tym usunięcie nieużytych podczas inhalacji pozostałości roztworu leku Ventavis w nebulizatorze oraz jego wyczyszczenie) [73]. Nie da się porównać stosowania wziewnych leków typu Ventavis z inhalatorami stosowanymi na przykład w leczeniu astmy czy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zarówno proces inhalacyjny, jak również czyszczenie nebulizatora wymagają więcej czasu i dyscypliny niż inne typy wziewnych leków.

Epoprostenol jest podawany w formie ciągłego wlewu bezpośrednio do żyły głównej górnej uchodzącej do prawego przedsionka serca. Zestaw do podawania leku podłącza się do cewnika, którego jedna końcówka znajduje się na zewnątrz pacjenta, a druga w żyłę głównej górnej. 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 [71]. Konieczność ciągłej obecności przenośnej pompy do infuzji, tak samo jak czas wymagany dla regularnego przygotowania roztworu do infuzji prowadzi do obniżenia jakości życia chorego.[21, 56] Pompa infuzyjna, cewnik oraz rurka łącząca pompe z cewnikiem nie powinny być mokre, dlatego należy je chronić wodoodporną powłoką podczas kąpieli; nie powinno się pływać z pompą. Miejsce w którym podłączony jest cewnik należy odkryć i dokładnie wyczyścić co najmniej raz w tygodniu, aby zapobiec infekcji. Czyszczenie miejsca cewnika zajmuje około 5-10 minut.

Droga podania leków nie jest jedynym czynnikiem różnicującym jakość życia na ramieniu interwencji i komparatora. Terapia parenteralna jest związana z ryzykiem wystąpienia poważnych (a w części przypadków zagrażających życiu) działań niepożądanych [73, 71].

Uwzględniając opisane powyżej uwarunkowania przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*, dla porównań SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA, SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+PDE-5i+ERA oraz SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+MAC), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), obliczany wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{INTERWENCA} - \text{koszt}_{KOMPARATOR}}{\text{efekt}_{INTERWENCA} - \text{efekt}_{KOMPARATOR}}$$

Miarą efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej jest QALY (ang. *Quality Adjusted Life Years*), obliczane jako iloczyn lat życia oraz wartości użyteczności stanu zdrowia, która szacuje wartość jakości życia w określonym stanie zdrowia.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Uwzględnienie wpływu drogi podania leków na jakość życia obarczone jest niepewnością wynikającą przede wszystkim z faktu, iż wyniki dla jakości życia uzyskano w badaniu, które nie oceniało interwencji wnioskowanej oraz uzyskania wyników na podstawie oceny przeprowadzonej w populacji ogólnej. W konsekwencji równolegle do analizy użyteczności kosztów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad technologiami opcjonalnymi. W związku z tym, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia [45] zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W konsekwencji w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_{LEK} = \frac{\text{koszt}_{LEK}}{\text{efekt}_{LEK}}$$

1.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną oraz probabilistyczną, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

1.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodykach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem seleksypagu w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 2.1.). W wyniku wyszukiwania odnaleziono abstrakt konferencyjny, opisujący wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej na podstawie modelu korporacyjnego dla warunków szwedzkich. Wiarygodne porównanie tych rezultatów z wynikami bieżącej analizy nie było możliwe (patrz w rozdział 1.9).

1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. W rozdziale 1.10 przedstawiono założenia i wyniki walidacji modelu w odniesieniu do danych empirycznych z badania GRIPHON [61] oraz danych opisujących przeżycie pacjentów włączonych do rejestrów TNP.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia TNP trójlekową terapią skojarzoną z udziałem seleksypagu wykorzystano otrzymany od Wnioskodawcy, utworzony w programie MS Excel, model korporacyjny *Cost-Effectiveness Model for Uptravi (Selexipag) in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)*, w którym w celu wyznaczenia oczekiwanych średnich kosztów wykorzystano metodę mikrosymulacji (symulacji indywidualnych). Model generuje kohortę pacjentów, a następnie przeprowadza próby symulujące przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną na starcie charakterystyką wyjściową dla ramienia interwencji i komparatora. Uśredniając wyniki w dużej liczbie prób uzyskuje się, z dobrym przybliżeniem, wynik w łącznej populacji chorych. W modelu wykorzystanym w bieżącej analizie wykonano 5 000 prób mikrosymulacji dla wariantów analizy uwzględniających instrumenty dzielenia ryzyka (RSS) oraz 1 000 prób mikrosymulacji dla wariantów analizy bez RSS (biorąc pod uwagę długi czas niezbędny do przeprowadzenia obliczeń zredukowano liczbę powtórzeń).

Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące, co jest zgodne z częstotliwością wizyt kontrolnych w ramach programu lekowego [35, 51] oraz wskazaniami Wytucznych ESC/ERS 2015 [16], które zalecają regularne kontrole co 3-6 miesięcy u chorych z TNP w stanie stabilnym. Zastosowano korektę połowy cyklu.

W dowolnym cyklu modelu, pacjent z TNP może znajdować się w jednym z następujących stanów:

- FC (klasa czynnościowa) II WHO,
- FC (klasa czynnościowa) III WHO,
- FC (klasa czynnościowa) IV WHO,
- Zgon.

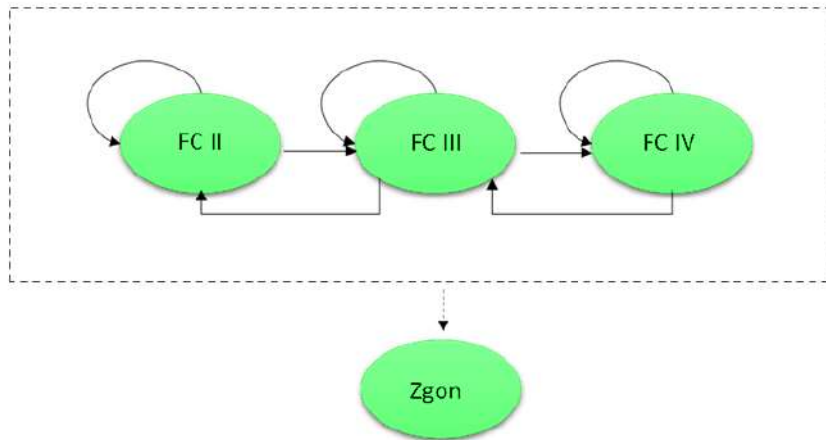
Zgodnie z charakterystyką populacji docelowej w warunkach polskich, stanem wyjściowym jest FC III WHO.

Założono, że pacjenci przebywający w stanie FC II WHO nie mogą poprawić swojej klasy czynnościowej do FC I WHO. Podstawą decyzji o nie uwzględnianiu w modelu pacjentów z FC I WHO jest fakt, że terapie ukierunkowane na leczenie TNP nie są wskazane do stosowania u pacjentów w FC I WHO oraz, że podczas badania GRIPHON [61] jedynie u kilku pacjentów (około 1%) miała miejsce poprawa do FC I WHO. Brak zaobserwowanej poprawy z FC II WHO do FC I WHO, odzwierciedla fakt, że FC I jest klasą w zasadzie bezobjawową [58] i jest mało prawdopodobne, aby u leczonych pacjentów choroba stała się ponownie bezobjawowa.

Schemat modelu został przedstawiony poniżej.

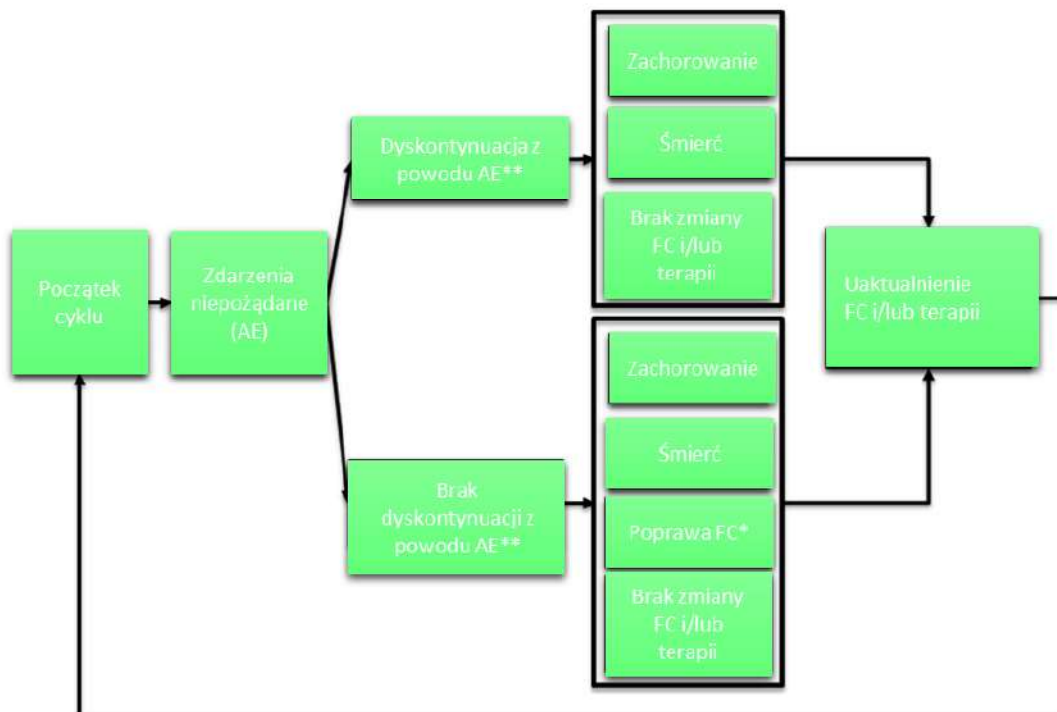
Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rysunek 1. Schemat modelu



Zdarzenia, które mogą wystąpić w trakcie cyklu modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2. Schemat możliwych zdarzeń podczas cyklu w modelu



*Poprawa FC możliwa tylko podczas pierwszego cyklu po rozpoczęciu nowego leczenia

** Pacjenci mogą przerwać leczenie tylko w pierwszym cyklu po rozpoczęciu nowego leczenia (w przypadku wystąpienia AE)

Jeżeli pacjent nie przerywa leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wtedy podczas cyklu może doświadczyć jednego z następujących zdarzeń:

- Zgon,
- Zdarzenie typu zachorowanie (tj. progresja choroby powodująca pogorszenie FC),
- Poprawa klasy czynnościowej (tylko podczas pierwszego cyklu, po rozpoczęciu nowego leczenia),
- Brak zmian klasy czynnościowej i/lub terapii.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W modelu istnieje także możliwość uwzględnienia przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przy czym ta funkcjonalność domyślnie nie została wykorzystana, biorąc pod uwagę ograniczenia, które zostały opisane w rozdziale 1.2.4.7 (brak badań head-to-head pomiędzy interwencją a komparatorami, brak długoterminowych badań po stronie komparatorów, brak standaryzacji dla punktów końcowych raportujących zaprzestanie leczenia). W przypadku uwzględnienia przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (związanych ze stosowaniem seleksypagu, iloprostu, treprostynilu bądź epoprostenolu), pacjent podczas cyklu mógłby doświadczyć jednego z następujących zdarzeń:

- Zgon,
- Zdarzenie typu zachorowanie (tj. progresja choroby powodująca pogorszenie FC),
- Brak zmian klasy czynnościowej i/lub terapii.

Po określeniu czy powyższe zdarzenia wystąpiły, klasa czynnościowa i rodzaj leczenia pacjenta (otrzymywana terapia) zostanie zaktualizowany przed rozpoczęciem następnego cyklu. Przerwanie terapii przez pacjenta spowoduje zmianę schematu leczenia na alternatywny w kolejnym cyklu. Przyjęto założenie, że pacjent nie może doświadczyć poprawy klasy czynnościowej podczas cyklu, w którym następuje przerwanie terapii.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu model wykorzystuje częstości występowania zdarzeń typu zachorowanie/zgon (*morbidity/mortality*, M/M) oraz zgon zaobserwowane w badaniu GRIPHON [61], randomizowanej próbie klinicznej oceniającej skuteczność seleksypagu w leczeniu TNP, włączonej do analizy klinicznej [27]. Termin „zdarzenie typu zachorowanie” jest używany się w odniesieniu do progresji choroby, jeżeli pacjent nie umiera (*non-fatal morbidity event*), natomiast „zdarzenie typu zgon” uwzględnia zgon zarówno po wcześniejszym wystąpieniu zdarzenia typu zachorowanie, jak również bez wcześniejszego wystąpienia takiego zdarzenia.

Zakłada się, że gdy u pacjenta wystąpi zdarzenie typu zachorowanie/zgon inne niż śmierć, prowadzi to do pogorszenia stanu zdrowia pacjenta. Stan zdrowia pacjenta, określony poprzez kwalifikację chorego do jednej z klas czynnościowych WHO wpływa na:

- Ryzyko przyszłych zdarzeń,
- Jakość życia (użyteczność),
- Dodanie/modyfikację leczenia.

Klasa czynnościowa WHO jest najczęściej stosowaną miarą w celu klasyfikacji stanu zdrowia pacjentów z TNP. Ze względu na konstrukcję badania GRIPHON [61], pacjenci u których wystąpiło zdarzenie typu zachorowanie nie byli dalej obserwowani, w związku z czym dane dotyczące FC nie zawsze są dostępne. Jednak szczegółowa analiza definicji punktu końcowego „zdarzenie typu zachorowanie/zgon” sugeruje, że rozsądne jest przyjęcie założenia, iż zdarzenie typu zachorowanie prowadzi do pogorszenia FC. Ponadto, kilka analiz wykazało, że po wystąpieniu tego typu zdarzenia zwiększa się ryzyko przyszłych komplikacji i zgonu [5,62,40].

Poniżej przedstawiono definicyjne kryteria zastosowane do klasyfikacji komponentów zdarzenia typu zachorowanie/zgon, zgodnie z metodologią przyjętą w badaniu GRIPHON [61] (jest to pierwszorzędowy punkt końcowy określony jako czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia, przy czym analizowany horyzont czasowy obejmował czas do 7 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku w badaniu). Następujące elementy zakwalifikowano do zbioru zdarzeń typu zachorowanie/zgon:

- Zgon (bez względu na przyczynę),
- Hospitalizacja związana z pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów (pobyt w szpitalu o charakterze niezaplanowanym, co najmniej 24 godziny, związany z wystąpieniem objawów i symptomów choroby prawego serca, takich jak na przykład omdlenia, sinica, duszności, klinicznie istotne obniżenie

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

- sprawności wysiłkowej, obniżenie saturacji krwi tlenem, zwiększony obrzęk obwodowy, powiększenie wątroby, wodobrzusze),
- Pogorszenie stanu zdrowia skutkujące kwalifikacją pacjenta do przeszczepienia płuc lub balonowej septostomii przedsionkowej,
 - Rozpoczęcie terapii parenteralnymi prostacyklinami lub ciągłej terapii tlenem związane z pogorszeniem stanu zdrowia,
 - Progresa choroby potwierdzona jednocześnie przez:
 - Dla pacjentów w FC NYHA/WHO II-III w momencie rozpoczęcia badania:
 - ✓ $\geq 15\%$ pogorszenie wyniku testu 6MWD w stosunku do wartości początkowej potwierdzone w dwóch testach przeprowadzonych w okresie 2 tygodni,
 - ✓ Pogorszenie klasy czynnościowej NYHA/WHO,
 - Dla pacjentów w FC NYHA/WHO III-IV w momencie rozpoczęcia badania:
 - ✓ $\geq 15\%$ pogorszenie wyniku testu 6MWD w stosunku do wartości początkowej potwierdzone w dwóch testach przeprowadzonych w okresie 2 tygodni,
 - ✓ Konieczność otrzymania dodatkowej terapii ukierunkowanej na leczenie TNP.

Progresa choroby oznacza, że u pacjenta wystąpiła zarówno zmiana FC, jak również spadek w 6MWD (potwierdzony przez dwa różne testy, przeprowadzone w dwa różne dni w ciągu dwóch tygodni). Z definicji wynika, że (z wyjątkiem FC IV WHO) progresa choroby występuje wraz ze zmianą FC (tj. pogarszającym się stanem zdrowia pacjenta).

Pogorszenie stanu zdrowia (*worsening of PAH*) występuje w definicji 3 innych komponentów zdarzenia typu zachorowanie/zgon z badania GRIPHON [61]:

1. Hospitalizacja związana z pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów
2. Rozpoczęcie terapii parenteralnymi prostacyklinami lub ciągłej terapii tlenem związanej z pogorszeniem stanu zdrowia
3. Pogorszenie stanu zdrowia skutkujące kwalifikacją pacjenta do przeszczepienia płuc lub balonowej septostomii przedsionkowej

Pomimo, że pierwszy komponent (hospitalizacja), nie wymaga jawnego udokumentowania zmiany klasy czynnościowej, specyficzny wymóg stwierdzenia objawów prawokomorowej niewydolności serca, wskazuje, że stan zdrowia pacjenta się pogorszył. Komponent rozpoczęcie pozajelitowej terapii z udziałem analogów prostacykliny lub przewlekłej tlenoterapii z powodu pogorszenia stanu zdrowia pacjenta, wskazuje, że choroba uległa nasileniu w tak dużym stopniu, że zdecydowano się dodać lub zmienić rodzaj leczenia. Ponieważ terapie te są zwykle zarezerwowane dla najcięższej chorych pacjentów – często w FC IV – w związku z tym, zasadne jest założenie, że potrzeba tego dodatkowego leczenia oznacza pogorszenie stanu zdrowia pacjenta. Potrzeba przeprowadzenia przeszczepienia płuc lub septostomii przedsionkowej z powodu pogorszenia stanu choroby rzadko występowała w badaniu GRIPHON: obie procedury medyczne stanowią ostatnią opcję leczenia, rozważaną jedynie u pacjentów z ciężkim TNP, po wypróbowaniu innych dostępnych metod leczenia.

Podstawową miarą wykorzystywaną do oceny wyników zdrowotnych terapii są lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. Quality-Adjusted Life Years). Model śledzi i raportuje czas przeżycia pacjentów oraz średnie koszty ponoszone w związku z leczeniem TNP w horyzoncie czasowym analizy. Poniższa tabela przedstawia podsumowanie wyników raportowanych w modelu.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela 1. Wyniki modelu – zestawienie parametrów

Kategoria	Wyniki
Wyniki zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lata życia (zdyskontowane i niezdyskontowane) <ul style="list-style-type: none"> ▪ QALY (zdyskontowane) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia i mediana przeżycia ▪ Średnia liczba lat spędzonych w poszczególnych FC WHO ▪ Zgon/Przeżycie (% of pacjentów którzy zmarli/przeżyli) ▪ Odsetek pacjentów z/bez zdarzeń typu zachorowanie/zgon
Miara efektu zdrowotnego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ICER (PLN/LYG) ▪ ICUR (PLN/QALY) ▪ CER (PLN/LYG) ▪ CUR (PLN/QALY)
Koszty	<p>Koszty całkowite (kategorie):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koszty leków, ▪ Koszty leczenia działań niepożądanych, ▪ Koszty związane z rozpoczęciem leczenia prostacyklinami, ▪ Koszty leczenia zdarzeń typu zachorowanie wymagających hospitalizacji, ▪ Koszty leczenia zdarzeń typu zachorowanie nie wymagających hospitalizacji, ▪ Koszty diagnostyki, monitorowania oraz tlenoterapii w warunkach domowych, ▪ Koszty z perspektywy społecznej (wariant analizy).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono, wykorzystując powyżej opisany model ekonomiczny, przy czym nieuwzględniono różnic w zakresie jakości życia między poszczególnymi interwencjami. Przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w oparciu o model CUA jest uzasadnione ze względu na konieczność modelowania sekwencyjnego leczenia. Ponadto wykorzystanie modelu ekonomicznego zapewnia spójność metodyczną i porównywalność wyników między obydwoema technikami analitycznymi.

1.2.2. Założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Stany modelu zdefiniowane zostały zgodnie z klasami czynnościowymi wg. klasyfikacji WHO,
- Poprawa klasy czynnościowej jest możliwa tylko w pierwszym cyklu po rozpoczęciu/zmianie leczenia,
- Możliwe są wyłącznie przejścia pomiędzy stanami FC II WHO, FC III WHO, FC IV WHO, z wykluczeniem FC I WHO,
- Zgon jest stanem terminalnym (pochłaniającym),
- Długość cyklu wynosi 3 miesiące,
- Każdy z pacjentów oprócz seleksypagu, iloprostu lub treprostynilu otrzymuje tzw. „terapię podstawową” (*background therapy*) – część terapii skojarzonej, której składniki (stosowane substancje czynne) nie oddziałują na szlak prostacyklinowy: inhibitor fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistę receptorów endoteliny,
- Skuteczność na ramieniu interwencji oszacowano w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego GRIPHON [61] (wyznaczono krzywe parametryczne dla ramienia placebo z badania RCT [pacjenci leczeni wyłącznie terapią podstawową] i przyjęto wartość hazardu względnego seleksypag+terapia podstawowa vs terapia podstawowa),
- Skuteczność dla ramienia interwencji i komparatora jest jednakowa (wartości hazardów względnych komparator vs terapia podstawowa są równe wartościom hazardów względnych interwencja vs terapia podstawowa dla parametrów opisujących efektywność terapii),
- Wystąpienie zdarzenia typu zachorowanie/zgon innego niż śmierć, prowadzi do pogorszenia stanu zdrowia pacjenta,

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

- Wraz z pogorszeniem stanu zdrowia do FC IV WHO pacjenci zmieniają terapię. Ze względu na brak wytycznych dotyczących preferencji którejkolwiek terapii lub sekwencji terapii oraz przyjęte założenie o jednakowej efektywności uwzględnionych schematów oraz długotrwały sposób stosowania ocenianych terapii, założono, że kolejna terapia trójlekowa wybierana jest biorąc pod uwagę jak najmniejszą uciążliwość dla pacjenta. Zgodnie z wynikami publikacji Davies 2018 [12] w odniesieniu do terapii doustnej zaobserwowano spadek jakości życia w przypadku zastosowania alternatywnych dróg podania leku: inhalacji, ciągłej infuzji podskórnej oraz dożylniej, przy czym spadek użyteczności dla każdej z wymienionych dróg wynosi odpowiednio: 0,11, 0,20 oraz 0,26. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że w przypadku zastosowania obecnie dostępnych schematów terapia wymagająca inhalacji leku (ILO) zostanie zastąpiona ciągłą infuzją podskórną (TRE), a ciągła infuzja podskórna (TRE) zostanie zastąpiona ciągłą infuzją dożylną (EPO). W przypadku pogorszenia stanu zdrowia pacjentów leczonych epoprostenolem założono, że nie zmienią oni drogi podania leku, lecz wyłącznie substancję czynną (EPO -> TRE w infuzji dożylniej). W przypadku wprowadzenia do refundacji terapii doustnej (SEL), a zatem udostępnienia kolejnej opcji terapeutycznej w rozważanym wskazaniu bez zawężania możliwości zastosowania obecnie dostępnych opcji, założono, że spowoduje ono przesunięcie schematów postępowania uwzględnionych w ramieniu komparatora na kolejną linię leczenia. Oznacza to, że w przypadku porównania z ILO po terapii SEL stosowany będzie ILO, w przypadku porównania z TRE po terapii SEL stosowany będzie TRE, a w przypadku porównania z EPO po terapii SEL stosowany będzie EPO.
- Charakterystyka wyjściowa pacjentów jest zgodna ze schematem PICO raportu HTA (początkowa klasa czynnościowa WHO, stosowane leczenie podstawowe),
- Jakość życia chorych jest związana z klasą czynnościową WHO, w której przebywa pacjent,
- Wartości użyteczności spadają wraz z wystąpieniem działań niepożądanych,
- Wartości użyteczności są obniżone w przypadku otrzymywania terapii w formie inhalacji, ciągłego wlewu podskórnego lub dożylnego, w porównaniu z terapią przyjmowaną drogą doustną,
- W kalkulacji kosztów przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto powyższe założenia modelu ekonomicznego z pominięciem parametrów związanych z użytecznościami (użyteczności w poszczególnych klasach czynnościowych WHO, spadki użyteczności związane z drogą podania leku oraz z wystąpieniem działań niepożądanych).

1.2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Płeć

Zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania GRIPHON [61] w modelu przyjęto odsetek kobiet wynoszący 79,8%. Każdemu pacjentowi wchodzącemu do modelu jest losowo przyporządkowywana płeć, zgodnie z powyższą proporcją. Płeć występuje również jako jedna ze zmiennych w parametrycznych modelach określających ryzyko wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon oraz zgonu.

Wiek

Wiek początkowy pacjentów przyjęto na podstawie badania GRIPHON [61], zgodnie z danymi dla subpopulacji zgodnej z przedstawioną we wniosku refundacyjnym (pacjenci w FC III WHO, jako terapię podstawową otrzymujący ERA+PDE-5i). Przyjęto, że wiek jest zmienną opisywaną przez rozkład normalny obcięty (wykorzystując dane o minimalnym i maksymalnym wieku pacjentów z badania). Wiek również występuje jako jedna ze zmiennych w parametrycznych modelach określających ryzyko wystąpienia zdarzenia typu

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

zachorowanie/zgon oraz zgonu, determinuje prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej, a także wyznacza oczekiwaną produktywność pacjentów w wariancie z perspektywą społeczną.

Tabela 2. Wiek początkowy pacjentów

Populacja	Średnia	Odchylenie standardowe	Minimum	Maksimum
FC III WHO, terapia podstawowa ERA+PDE-5i	52,2	14,3	18,0	78,0

1.2.4. Ryzyka zdarzeń: parametry modelu

1.2.4.1. Zdarzenia typu zachorowanie/zgon

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami modelu związane z występowaniem zdarzeń typu zachorowanie/zgon, zostały oszacowane na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia, w oparciu o dane z badania GRIPHON [61]. Prawdopodobieństwo zgonu wzrasta wraz z pogarszającym się stanem zdrowia pacjenta objawiającym się przejściem do wyższej klasy czynnościowej WHO. Prawdopodobieństwa przejścia dla ramienia seleksypagu zostały oszacowane poprzez wykorzystanie hazardu względnego (HR) *seleksypag+terapia podstawowa vs terapia podstawowa*. Prawdopodobieństwa przejść obliczone dla terapii podstawowej odpowiadają danym dla ramienia placebo (*best supportive care*) w badaniu GRIPHON [61].

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia zachorowanie zostało oszacowane jako różnica pomiędzy prawdopodobieństwem zgonu, a prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon. Do oszacowania prawdopodobieństw przejść dla zdarzeń typu zachorowanie/zgon oraz zgon dla ramienia placebo z badania GRIPHON [61] (wyłącznie terapia podstawowa) zostały wykorzystane modele parametryczne. W podstawowym wariancie analizy wykorzystano rozkład wykładniczy.

Modele parametryczne zdarzeń typu zachorowanie/zgon (w momencie zakończenia leczenia) oraz zgon (w momencie zakończenia badania) dla rozpatrywanych zdarzeń zostały skorygowane ze względu na: otrzymywane leczenie podstawowe (w badaniu GRIPHON [61] dopuszczono następujące warianty: ERA, PDE-5, ERA+PDE-5, brak podstawowego leczenia), wiek początkowy, płeć oraz FC WHO.

Model pozwala na wybór jednej z 4 krzywych parametrycznych opisywanych rozkładem: log-normalnym, log-logistycznym, wykładniczym lub Weibulla.

Kryteria AIC (*Akaike Information Criterion*), BIC (*Bayesian Information Criterion*) oraz wizualna ocena dopasowania zostały wykorzystane do porównania jakości dopasowania wyestymowanych parametrów do danych empirycznych z badania. Wartości dopasowania według kryterium AIC oraz BIC dla zdarzeń typu zachorowanie/zgon (EOT + 7 dni) oraz zgon (w momencie zakończenia badania) dla wszystkich rozważanych krzywych przedstawiono w poniższych tabelach. Najniższe wartości kryteriów AIC oraz BIC, oznaczające najlepsze dopasowanie modelu do danych rzeczywistych, odnotowano dla krzywej opisanej za pomocą rozkładu log-normalnego dla zdarzenia typu zachorowanie/zgon oraz dla krzywej opisanej rozkładem log-logistycznym dla zdarzenia typu zgon. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 3. Czas do pierwszego potwierdzonego zdarzenia typu zachorowanie/zgon: wartości kryteriów AIC oraz BIC wyznaczonych krzywych parametrycznych

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■
Weibulla	■	■

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela 4. Czas do wystąpienia zdarzenia typu zgon: wartości kryteriów AIC oraz BIC wyznaczonych krzywych parametrycznych

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Log-logistyczny	████	████
Log-normalny	████	████
Weibulla	████	████

Należy zwrócić uwagę, że wszystkie analizowane krzywe przeżycia stanowiły dobre dopasowania do danych empirycznych z badania GRIPHON [61] w krótkim okresie czasu, jednak zauważono znaczne różnice w dopasowaniu dla dłuższego horyzontu czasowego.

Poniższy wykres przedstawia zestawienie wyników wszystkich uwzględnionych w modelu rozkładów dla parametru czas do zachorowania/zgonu dla pacjentów z FC III WHO stosujących terapię seleksypag+PDE-5i+ERA. Zgodnie z prognozą na podstawie rozkładu log-normalnego oraz log-logistycznego u około █████ pacjentów możliwe jest wystąpienie zdarzenia M/M w ciągu 10 lat, natomiast w przypadku zastosowania rozkładu wykładniczego bądź Weibulla, tego zdarzenia (w tym samym okresie) doświadczy około █████ pacjentów. Biorąc pod uwagę obserwacje kliniczne, przyjęcie prognoz pochodzących z rozkładów log-logistycznego oraz log-normalnego w dłuższej perspektywie czasu, może prowadzić do wątpliwych wyników, gdyż mało prawdopodobne jest, że około █████ pacjentów z FC III WHO nie doświadczy żadnego zdarzenia typu zachorowanie/zgon w ciągu 10-ciu lat.



W celu walidacji opisanego powyżej założenia wykonano symulacje dla populacji zgodnej z badaniem GRIPHON [61] z wykorzystaniem rozkładów wykładniczego oraz log-normalnego dla parametrów wystąpienie zdarzeń M/M oraz zgon. Poniższy wykres przedstawia porównanie krzywych przeżycia całkowitego wymodelowanych w oparciu o powyższe rozkłady oraz krzywych przeżycia pochodzących bezpośrednio z rejestrów (publikacje Ling 2012 [36] oraz Benza 2012 [5]). Zarówno wykładnicza jak i log-normalna krzywa przeżycia pokrywa się z krzywymi z wyżej wymienionych badań. Należy jednak zwrócić uwagę, że również w tym przypadku wnioskowanie na

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

podstawie krzywej log-normalnej w dłuższej perspektywie czasowej może prowadzić do wątpliwego wniosku, o znacznie wyższym odsetku pacjentów przeżywających 20 i więcej lat, co nie wydaje się wiarygodne z klinicznego punktu widzenia.



Mimo niewielkich różnic w wartościach kryteriów AIC oraz BIC (w stosunku do krzywych z najniższymi wartościami AIC oraz BIC) prosty model wykładniczy cechuje dobre dopasowanie do danych empirycznych z badania GRIPHON [61]. Podobne wyniki uzyskuje się wykorzystując krzywą Weibulla dlatego zastosowanie obu tych krzywych jest zasadne. W modelu w wariancie podstawowym wykorzystano krzywą wykładniczą.

Szczegółowe zestawienie zmiennych wykładniczych modeli parametrycznych dla zdarzeń zachorowanie/zgon oraz zgon zostało przedstawione w Załączniku 2.9 oraz Załączniku 2.10, w oparciu o wyniki otrzymane w programie SAS dla modelu korporacyjnego.

W modelu przyjęto, że wpływ leczenia iloprestem, treprostynilem oraz epoprostenolem stosowanych w kombinacji z PDE-5i oraz ERA na występowanie zdarzeń typu zachorowanie/zgon jest taki sam jak wpływ terapii seleksypagiem podawanym w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA. Z powodu braku danych z długoterminowych badań RCT dla leków wpływających na szlak prostacyklinowy oraz wiarygodnych danych wykazujących bezpośrednio wyższość leczenia produktem Uptravi®, konserwatywnie założono równą skuteczność pomiędzy terapią skojarzoną z udziałem seleksypagu, a technologiami alternatywnymi. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Wartość współczynnika HR dla zdarzeń typu zachorowanie/zgon

Leczenie	HR (vs terapia podstawowa)	Źródło
Seleksypag+terapia podstawowa		GRIPHON [61]
Iloprost+terapia podstawowa		Założono analogicznie jak dla seleksypagu
Treprostinil+terapia podstawowa		Założono analogicznie jak dla seleksypagu
Epoprostenol+terapia podstawowa		Założono analogicznie jak dla seleksypagu

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W badaniu GRIPHON wartość hazardu względnego dla zdarzenia typu zgon (w momencie zakończenia badania) seleksypag+terapia podstawowa vs terapia podstawowa wyniosła [REDACTED]

Założono, że wpływ leczenia iloprestem, treprostynilem oraz epoprostenolem stosowanych w kombinacji z PDE-5i oraz ERA na występowanie zdarzenia typu zgon jest taki sam jak terapii seleksypagiem podawanym w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA. Założenie takie jest podyktowane brakiem badań *head-to-head* oraz innych wiarygodnych danych (długoterminowe badania) dla komparatorów, które pozwalałyby przeprowadzić wykonanie porównania bezpośredniego lub metaanalizy sieciowej.

Tabela 6. Wartość współczynnika HR dla zdarzenia zgon

Leczenie	HR (vs terapia podstawowa)	Źródło
Seleksypag+terapia podstawowa	1	GRIPHON [61]
Iloprost+terapia podstawowa	1	Założono analogicznie jak dla seleksypagu
Treprostinil+terapia podstawowa	1	Założono analogicznie jak dla seleksypagu
Epoprostenol+terapia podstawowa	1	Założono analogicznie jak dla seleksypagu

1.2.4.2. Zdarzenia typu zachorowanie/zgon oraz zgon w FC IV WHO

W związku ze zbyt małą liczbą pacjentów w FC IV WHO w badaniu GRIPHON [61], nie można było oszacować prawdopodobieństwa zdarzeń dla tej grupy pacjentów bezpośrednio na podstawie badania. Z tego powodu zdecydowano się wykorzystać dostępną literaturę medyczną.

Dostępne rejestry TNP stały się źródłem dowodów potwierdzających przypuszczenia, że istnieje zwiększone ryzyko zdarzenia typu zgon w FC IV WHO w porównaniu z FC III WHO. Raportowano wielkości HR od 2,24 (95% CI: 1,34, 3,73; Sitbon 2002 [62]) przez 2,31 (95% CI: 1,49, 3,59; Benza 2011 [4]) do 2,95 (95% CI: 1,66 do 5,25; McLaughlin 2002 [40]).

Tabela 7. Zdarzenie typu zgon w FC IV, oszacowane na podstawie rejestrów (FC IV vs FC III)

Źródło	Zdarzenie typu zgon HR* (FC IV vs FC III)
McLaughlin 2002 [40]	2.95
Sitbon 2002 [62]	2.24
Benza 2011 [4]	2.31

*HR stosowany jako mnożnik parametru szans

Zwiększone ryzyko zgonu w FC IV WHO w porównaniu do FC III WHO zostało również potwierdzone przez dodatkową analizę wyników badania GRIPHON [84] (*landmark analysis*). Zgodnie z uzyskanymi rezultatami, w grupie pacjentów z odnotowanym zdarzeniem typu zachorowanie, ryzyko zgonu jest istotnie wyższe w porównaniu z grupą chorych, u których nie raportowano zdarzenia tego typu [REDACTED]. Biorąc pod uwagę charakterystykę populacji włączonej do badania, niemal wszyscy pacjenci w FC IV WHO znaleźli się w tej klasie czynnościowej z powodu pogorszenia stanu zdrowia, a więc na skutek wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu oszacowania ryzyka zdarzenia typu zachorowanie/zgon w FC IV WHO, w modelu zastosowano mnożnik. Aby uniknąć sytuacji, w której prawdopodobieństwo przejścia przekraczałoby 1, wykonano następujące kroki: prawdopodobieństwo zdarzenia p przetransformowano do parametru szans (tj. $Odds = P/(1-P)$). Następnie szansę tą przemnożono przez iloraz hazardów (HR) i otrzymaną wartość przetransformowano z powrotem, tak aby wyrazić ją znów jako prawdopodobieństwo ($P=Odds/(1+Odds)$).

W wariancie podstawowym przyjęto mnożnik dla FC IV WHO (FC IV WHO vs FC III WHO) równy 2,95 na podstawie badania McLaughlin 2002 [40]. Spośród dostępnych oszacowań mnożnik ten najlepiej odzwierciedlał dane z rejestrów dotyczące przeżycia w długim okresie czasu.

Aby zasymulować pogorszenie stanu zdrowia pacjentów w FC IV, prawdopodobieństwa zdarzeń typu zachorowanie i zgon mogą zostać odpowiednio zwiększone przez użytkownika w kolejnych cyklach (w modelu istnieje możliwość wprowadzenia różnych wartości HR w dla cykli 1-2, 3-4, 5-7, 8-200). Wybór mnożnika w modelu dla FC IV WHO nie ma istotnego wpływu na przewidywany czas przeżycia w krótkim okresie czasu (<3 lat), i nie zmienia wyników walidacji modelu uzyskanych w wyniku porównania otrzymanych rezultatów z danymi z badania GRIPHON [61]. Jednak w dłuższym okresie czasu, wprowadzenie mnożników zadanych przez użytkownika, innych niż przyjęty w analizie podstawowej, ma wpływ na zmianę przewidywanego czasu przeżycia pacjentów. Dlatego w wariancie podstawowym przyjęto stałe w czasie ryzyko dla pacjentów w FC IV WHO.

Stan zdrowia pacjenta przebywającego w FC IV WHO nie może ulec pogorszeniu, dlatego, niezależnie od długości przebywania w tym stanie, zarówno wartość użyteczności jak i schemat leczenia nie ulegają zmianie. Jednakże, pacjenci w FC IV WHO mogą wciąż doświadczać zdarzeń typu zachorowanie przez co w takim przypadku w modelu doliczane są dodatkowe koszty medyczne.

1.2.4.3. Śmiertelność w populacji ogólnej

Oprócz ryzyka zgonu oszacowanego w oparciu o dane z badania GRIPHON [61], w analizie podstawowej uwzględniono również śmiertelność w populacji ogólnej, ze względu na zwiększone ryzyko zgonu związane z zaawansowanym wiekiem. W każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu odpowiadające wiekowi pacjenta jest dodawane do wyjściowego prawdopodobieństwa przejścia do stanu zgon.

Wyjściowe ryzyko zgonu zostało oszacowane na podstawie 4 letniej obserwacji dla populacji z początkową medianą wieku wynoszącą 49 lat, obejmującą jedynie kilku pacjentów w wieku ponad 70 lat. W związku z tym na podstawie danych z próby klinicznej GRIPHON [61] nie można przewidzieć znacznego wzrostu śmiertelności pacjentów dożywających 80 i więcej lat. Ponadto, kryteria włączenia i wyłączenia z badania pomijają pacjentów z oczekiwaną długością życia wynoszącą mniej niż 12 miesięcy. W wyniku tego, stan kliniczny pacjentów z badania wydaje się lepszy niż występujący w rzeczywistej praktyce klinicznej. Uwzględnienie w analizie śmiertelności w populacji ogólnej pomaga ograniczyć niepewność oszacowań wynikającą ze specyficznej charakterystyki populacji włączonej do randomizowanego badania klinicznego.

Dane o śmiertelności w populacji ogólnej w warunkach polskich (na podstawie oszacowań GUS [20]), wykorzystane w modelu, przedstawiono w Załączniku 2.7.

1.2.4.4. Hospitalizacje z powodu zdarzeń typu zachorowanie/zgon

W modelu założono, że określony odsetek zdarzeń typu zachorowanie i zgon jest związany z hospitalizacjami, na podstawie badania GRIPHON [61]. Analiza danych dotyczących hospitalizacji pokazuje brak istotnych różnic w odsetku hospitalizowanych pacjentów w II i III klasie czynnościowej [redacted]). W modelu przyjęto, że [redacted] zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymaga hospitalizacji u pacjentów w FC II oraz III WHO.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Z powodu braku rzetelnych danych dla pacjentów w FC IV WHO, założono, że grupa ta wymaga częstszych hospitalizacji w porównaniu do pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą. W bieżącym modelu przyjęto, że [REDACTED] pacjentów w FC IV, u których występuje zdarzenie typu zachorowanie, wymaga hospitalizacji, zgodnie z wartością uwzględnioną w modelu korporacyjnym.

Tabela 8. Odsetek zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymagających hospitalizacji

Klasa czynnościowa	Odsetek zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymagających hospitalizacji	Źródło
FC II	[REDACTED]	Technical Report [9]
FC III	[REDACTED]	
FC IV	[REDACTED]	Założenie (zgodnie z modelem korporacyjnym)

1.2.4.5. Poprawa klasy czynnościowej WHO

W modelu przyjęto następujące założenia dotyczące poprawy klasy czynnościowej:

- Poprawa klasy czynnościowej odbywa się w pierwszym cyklu po rozpoczęciu nowego leczenia,
- Pacjent ma możliwość poprawy tylko o jedną klasę czynnościową,
- Tylko pacjenci przebywający w stanach FC III WHO i FC IV WHO mają możliwość poprawy klasy czynnościowej. Pacjenci w FC II WHO nie mają możliwości poprawy do FC I WHO. To założenie jest podyktowane faktem, że terapie dedykowane TNP nie są wskazane dla pacjentów w FC I WHO oraz, że podczas badania GRIPHON [61], jedynie u kilku pacjentów (około 1% populacji włączonej) miała miejsce poprawa do FC I WHO.
- Gdy u pacjenta poprawia się klasa czynnościowa (np. z FC III WHO do FC II WHO), przypisana zostaje mu jakość życia odpowiadająca nowej klasie czynnościowej, jak również może być narażony na ryzyka zdarzeń związane z nową klasą. Otrzymywane leczenie nie jest modyfikowane.

Założono, że pacjenci otrzymujący terapię podstawową przed wejściem do modelu są w stabilnym stanie zdrowia na początku analizy, więc jakkolwiek poprawa FC związana ze wcześniejszym rozpoczęciem terapii PDE-5i+ERA lub PDE-5i została już odzwierciedlona w charakterystyce wejściowej pacjentów.

Bazowe prawdopodobieństwo poprawy klasy czynnościowej w modelu przyjęto na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiła poprawa po 16 tygodniach leczenia zaobserwowana w badaniu GRIPHON [61], (brak jest dostępnych danych dotyczących poprawy po 12 tygodniach, które odpowiadają długości cyklu). W modelu pacjenci w FC II WHO nie mogą poprawić swojej klasy czynnościowej, zatem prawdopodobieństwo poprawy jest obliczane tylko na podstawie kohorty pacjentów w FC III/IV WHO. W badaniu GRIPHON [61], u 43 z 322 pacjentów (13,4%) z FC III/IV WHO leczonych wyłącznie terapią podstawową odnotowano poprawę, w porównaniu z 66 z 296 pacjentów (22,3%) leczonych seleksypagiem oraz terapią podstawową.

Ponieważ w badaniu GRIPHON [61] tylko 1% pacjentów było w FC IV WHO na początku badania, brak jest wystarczającej ilości danych, aby wyznaczyć odrębne ryzyka poprawy dla pacjentów w FC III i IV WHO. W związku z tym przyjęto ten sam odsetek dla obu klas czynnościowych.

Prawdopodobieństwo poprawy po dodaniu seleksypagu bądź prostacyklin do terapii podstawowej jest obliczane przez przemnożenie prawdopodobieństwa dla terapii podstawowej przez odpowiednie dla danego leczenia ryzyko względne (RR). Założono, że prawdopodobieństwo poprawy klasy czynnościowej dla wszystkich terapii wpływających na szlak prostacyklinowy jest takie samo jak dla seleksypagu podawanego w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA.

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela poniżej zawiera wartości prawdopodobieństw poprawy klasy czynnościowej występujące w cyklu, w którym leczenie zostało rozpoczęte.

Tabela 9. Ryzyko względne i prawdopodobieństwo poprawy FC WHO dla poszczególnych terapii

Terapia	Ryzyko względne (RR)	Prawdopodobieństwo poprawy FC			Źródło
		FC II	FC III	FC IV	
Terapia podstawowa (ramię placebo w badaniu GRIPHON)	1,00	-	13,4% (95% CI: 9,6%, 17%)	13,4% (95% CI: 9,6%, 17%)	Terapia referencyjna
Seleksypag +terapia podstawowa	1,67 (1,18, 2,37)	-	22,3%	22,3%	Technical Report [9]
Iloprost +terapia podstawowa	1,67 (1,18, 2,37)	-	22,3%	22,3%	Założono analogicznie jak dla seleksypagu
Treprostinil +terapia podstawowa	1,67 (1,18, 2,37)	-	22,3%	22,3%	Założono analogicznie jak dla seleksypagu
Epoprostenol +terapia podstawowa	1,67 (1,18, 2,37)	-	22,3%	22,3%	Założono analogicznie jak dla seleksypagu

1.2.4.6. Ciężkie działania niepożądane

Założenia modelu związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono poniżej:

- W modelu uwzględniono tylko ciężkie działania niepożądane w celu odzwierciedlenia zdarzeń, które mają największy wpływ na koszty leczenia oraz jakość życia pacjenta,
- Nie modelowano działań niepożądanych związanych ze stosowanymi terapiami podstawowymi (PDE-5i+ERA),
- Częstości występowania działań niepożądanych można określić niezależnie:
 - dla cyklu, podczas którego pacjent rozpoczyna leczenie (tj. pierwszy cykl terapii),
 - dla kolejnych cykli (tj. w trakcie leczenia podtrzymującego),
- Jeżeli pacjent doświadcza działania niepożądanego, w modelu zostaje uwzględniony koszt związany z tym zdarzeniem (zobacz rozdział 1.2.5.5.1).

Dla seleksypagu częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przyjęto z analizy post-hoc z badania GRIPHON [61]. W pierwszym cyklu po rozpoczęciu nowego leczenia uwzględniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych z miesięcy 0-3, natomiast dla zdarzeń niepożądanych występujących podczas kontynuacji leczenia przyjęto częstości z miesięcy 4-6. W badaniach klinicznych raportujących działania niepożądane iloprostu, treprostynilu oraz epoprostenolu (AIR [49], STEP [39], COMBI [25], SC -Etude pivot [59]) okres obserwacji był krótki (12 tygodni), w związku z czym brak jest danych dla kontynuacji leczenia (występowanie działań niepożądanych jest inne w fazie rozpoczęcia leczenia oraz w fazie terapii podtrzymującej szczególnie w przypadku leków podawanych drogą parenteralną). Dodatkowo są to starsze badania, w których nie różnicowano działań niepożądanych pod kątem stopnia ich ciężkości, zatem brak jest danych wprost informujących o częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych dla komparatorów.

Ze względu na brak wiarygodnych, bardziej aktualnych danych dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych dla iloprostu, treprostynilu oraz epoprostenolu, założono, że ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, które są związane z pozostałymi lekami wpływającymi na szlak prostacyklinowy, jest takie samo jak dla seleksypagu. Założenie takie jest zasadne biorąc pod uwagę ten sam mechanizm działania porównywanych terapii.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Dla ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z drogą podania prostacyklin (tj. zapalenie płuc, posocznica, zapalenie tkanki łącznej), wykorzystano dostępne dane dotyczące częstości ich występowania z charakterystyk produktów leczniczych oraz informacji dla pacjenta. W przypadku braku dostępnych danych w niniejszych źródłach, przyjęto założenie, że zdarzenia niepożądane występują z taką samą częstością jak dla terapii podstawowej w badaniu GRIPHON. [61] (ramię BSC – placebo; 1. cykl leczenia: częstości raportowane w okresie 0-3 miesięcy, kontynuacja: częstości raportowane w miesiącach 4-6).

Wykorzystane w modelu ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas pierwszego cyklu modelu (%)

Działanie niepożądane	Seleksypag ¹	Iloprost	Treprostynil	Epoprostenol
Ból głowy	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■
Nudności	■	■	■	■
Ból szczęki	■	■	■	■
Wymioty	■	■	■	■
Bóle kończyn	■	■	■	■
Bóle mięśni	■	■	■	■
Obrzęk obwodowy	■	■	■	■
Ból brzucha	■	■	■	■
Omdlenie	■	■	■	■
Zapalenie płuc	■	3.96% ⁴	0.50% ³	0.50% ³
Posocznica	■	0.20% ³	9.63% ⁵	8.53% ⁷
Cellulitis (zapalenie tkanki łącznej)	■	0.00% ³	3.00% ⁶	18.00% ⁷

Źródła danych:

¹Analiza Post-Hoc (GRIPHON, 31/07/2015, Tabela 17: Severe treatment-emergent AEs sorted by difference in incidence between selexipag and placebo),

²Założono, że jest taki sam jak dla seleksypagu,

³Założono, że jest taki sam jak dla BSC z badania GRIPHON [61],

⁴Ventavis US Prescribing Information (Actelion November 2013);

⁵Remodulin Résumé de caractéristique du produit (France) (Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, 2013);

⁶Remodulin US Prescribing Information (United Therapeutics Corp., Revised December 2014);

⁷Flolan US Prescribing Information (GlaxoSmithKline, Revised April 2015).

Tabela 11. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas kontynuacji leczenia (% na cykl; po pierwszym cyklu).

Działanie niepożądane	Seleksypag ¹	Iloprost	Treprostynil	Epoprostenol
Ból głowy	■	■	■	■
Biegunka	■	■	■	■
Nudności	■	■	■	■
Ból szczęki	■	■	■	■
Wymioty	■	■	■	■

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Działanie niepożądane	Seleksypag ¹	Iloprost	Treprostynil	Epoprostenol
Bóle kończyn	■	■	■	■
Bóle mięśni	■	■	■	■
Obrzęk obwodowy	■	■	■	■
Ból brzucha	■	■	■	■
Omdlenie	■	■	■	■
Zapalenie płuc	■	3.96% ⁴	0.20% ³	0.20% ³
Posocznica	■	0.00% ³	9.63% ⁵	8.53% ⁷
Cellulitis (zapalenie tkanki łącznej)	■	0.00% ³	3.00% ⁶	18.00% ⁷

Źródła:

¹ Analiza Post-Hoc (GRIPHON, 31/07/2015, Tabela 17: *Severe treatment-emergent AEs sorted by difference in incidence between selexipag and placebo*),

² Założono, że jest taki sam jak dla seleksypagu

³ Założono, że jest taki sam jak dla BSC z badania GRIPHON [61],

⁴ Ventavis US Prescribing Information (Actelion November 2013);

⁵ Remodulin Résumé de caractéristique du produit (France) (Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, 2013);

⁶ Remodulin US Prescribing Information (United Therapeutics Corp., Revised December 2014);

⁷ Flolan US Prescribing Information (GlaxoSmithKline, Revised April 2015).

1.2.4.7. Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie zostało uwzględnione w analizie, co wynika z kilku powodów. Po pierwsze, brak jest dostępnych badań *head-to-head* pomiędzy seleksypagiem a iloprostem, treprostynilem czy epoprostenolem (oraz terapiami skojarzonymi z udziałem tych substancji), co powoduje dużą niepewność założeń. Po drugie, nie zidentyfikowano wiarygodnych długoterminowych badań dla komparatorów, dlatego zaprzestanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w perspektywie długoterminowej jest trudne do zinterpretowania. Ponadto przerwanie terapii nie jest sprawozdawane w jednakowy sposób w starszych badaniach, co powoduje niepewność w identyfikacji przyczyn zaprzestania leczenia.

1.2.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). Dodatkowo przeprowadzono wariant, w którym koszty rozpatrywano z perspektywy społecznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty substancji czynnych w programach lekowych dla tętniczego nadciśnienia płucnego,
- koszty rozpoczęcia terapii i dostosowania dawek prostacyklin,
- koszty hospitalizacji,
- koszty leczenia zdarzeń klinicznych nie wymagających hospitalizacji,
- koszty monitorowania i diagnostyki choroby,
- koszty tlenoterapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono także kosztów rozcieńczalnika stosowanego przy terapii epoprostenolem (zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [48] produkty lecznicze zawierające rozpuszczalnik do

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

sporządzenia leków parenteralnych na znajdując się na liście leków refundowanych), a także kosztów pomp do infuzji epoprostenolu oraz treprostynilu (przyjęto, że produkty te dostarczają za darmo pacjentom producenci leków; jest to założenie o charakterze konserwatywnym, gdyż może nieznacznie zaniżać całkowity koszt leczenia epoprostenolem i treprostynilem z perspektywy płatnika publicznego).

1.2.5.1. Koszt produktu leczniczego Uptravi®

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Uptravi® wnioskuje o uzyskanie finansowania seleksypagu w ramach programu lekowego (produkt dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorców).

Możliwe wielkości dawek dziennych seleksypagu

Ze względu na znaczną różnicę w gęstości receptorów prostacyklinowych IP między poszczególnymi chorymi, pacjenci mogą potrzebować różnych zindywidualizowanych dawek, aby odnieść takie same korzyści kliniczne z terapii. Wykazano, że istnieje ujemna korelacja pomiędzy liczbą receptorów prostacyklinowych IP, a reakcją wywołaną przez agonistę receptora prostacyklinowego IP, tj. w komórkach z mniejszą liczbą kopii receptora prostacykliny IP, wymagane jest więcej agonisty, aby uzyskać taką samą odpowiedź kliniczną. Zatem pacjenci z niską gęstością receptorów prostacyklinowych IP mogą potrzebować większej dawki leku w celu zapewnienia optymalnej dawki terapeutycznej, a analogicznie pacjenci z dużą gęstością receptorów prostacyklinowych IP będą potrzebować niższej dawki leku (w tej grupie większe dawki leku mogą po prostu prowadzić do wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych bez zwiększenia odpowiedzi terapeutycznej) [18].

Dlatego stopniowe zwiększanie dawki seleksypagu (w odstępach tygodniowych co 200 mcg, aż do wystąpienia nietolerancji na leczenie lub do osiągnięcia maksymalnej dawki 1600 mcg dwa razy na dobę) zapewnia każdemu z leczonych pacjentów otrzymywanie zindywidualizowanej skutecznej dawki podtrzymującej, dla której działania niepożądane mogą być łatwo kontrolowane i nie stanowią obciążenia dla chorego.

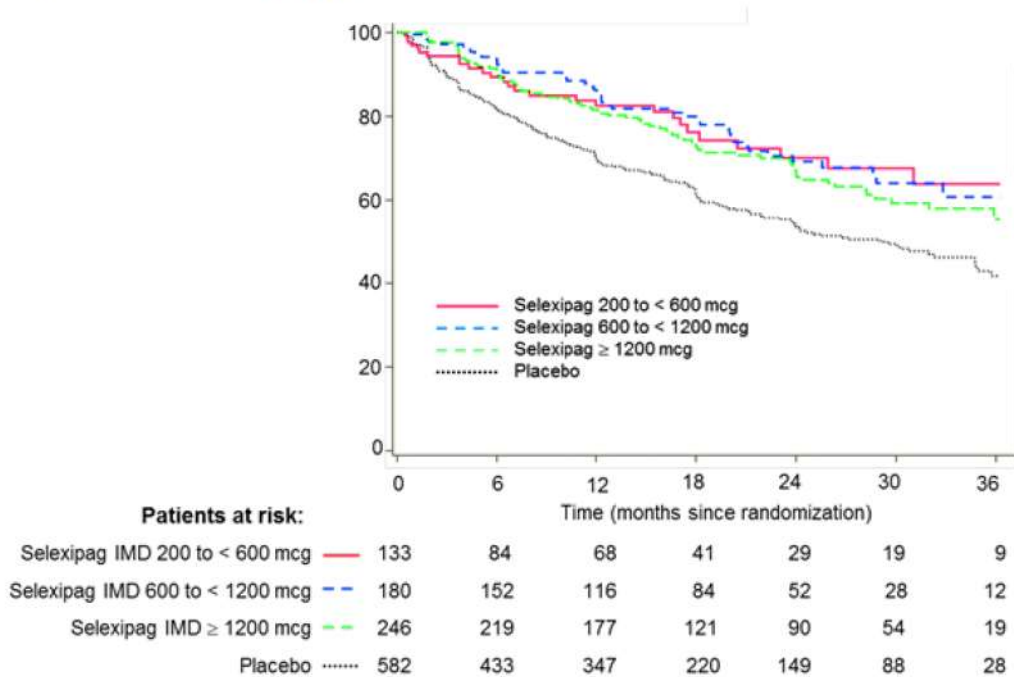
Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Uptravi® [69] dla każdego pacjenta należy indywidualnie dobrać dawkę do największej tolerowanej dawki, która może wynosić od 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę do 1 600 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę (indywidualna dawka podtrzymująca). Wielkość dawki podtrzymującej ustala się w fazie dostosowywania dawki (*uptitration phase*) mając na uwadze występowanie działań niepożądanych. Istnieje zatem 8 wariantów wielkości dobowej dawki podtrzymującej seleksypagu (porównaj rozkład pacjentów leczonych poszczególnymi dawkami podtrzymującymi seleksypagu w badaniu GRIPHON [61]) przedstawiono w Tabeli 19.

Zgodnie z wynikami włączonego do analizy klinicznej [27] randomizowanego badania klinicznego GRIPHON [61], dla pierwszorzędnego punktu końcowego ocenianego w tej próbie klinicznej (czas do wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon) skuteczność seleksypagu zostaje zachowana w trzech subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na różne wielkości otrzymywanej dawki podtrzymującej, a obserwowany efekt kliniczny jest spójny dla wyróżnionych grup, z zachowaną istotnością statystyczną wyników względem ramienia placebo:

- Dawka podtrzymująca 200 lub 400 mcg 2 razy dziennie: HR seleksypag vs placebo 0,60 (95% CI: 0,41, 0,88),
- Dawka podtrzymująca 600 lub 800 lub 1 000 mcg 2 razy dziennie: HR seleksypag vs placebo 0,53 (95% CI: 0,38, 0,72),
- Dawka podtrzymująca 1 200 lub 1 400 lub 1 600 mcg 2 razy dziennie: HR seleksypag vs placebo 0,64 (95% CI: : 0,49, 0,82).

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rysunek 5. Czas do wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon w badaniu GRIPHON – krzywe przeżycia, analiza eksploracyjna grup z różną wielkością dawki podtrzymującej [61]



Przedstawione powyżej wyniki potwierdzają, że w wyróżnionych, ze względu na przyjmowaną wielkość dawki podtrzymującej seleksypagu, trzech grupach pacjentów skuteczność produktu leczniczego Uptravi® jest taka sama (wykonanie podobnego wiarygodnego porównania osobno dla wszystkich ośmiu dawek docelowych nie było możliwe ze względu na niewystarczającą liczbę osób w poszczególnych grupach). Podsumowując, osiągnięcie odmiennych wielkości maksymalnych tolerowanych dawek dziennych, nie ma wpływu na wystąpienie różnic w skuteczności seleksypagu.



Koszty jednostkowe produktu leczniczego Uptravi® - wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Uptravi® (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli. Ceny zbytu netto przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy.

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Tabela 12. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Upravi®.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Liczba PDD /opakowania-nie [tabletki] *	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności świadczenia o-biorcy	Cena hurtowa /tabletkę [PLN]	Cena hurtowa /PDD [PLN]
Upravi 200 mcg 140 tabl				-		bezpłatne		
Upravi 200 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		
Upravi 400 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		
Upravi 600 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		
Upravi 800 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		
Upravi 1000 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		
Upravi 1200 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		
Upravi 1400 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		
Upravi 1600 mcg 60 tabl				30		bezpłatne		

* dotyczy terapii podtrzymującej

Koszty jednostkowe produktu leczniczego Upravi® - wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka.

Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[Redacted text]

[Redacted text] Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Upravi® (wraz z kwotą refundacji NFZ), zgodnie z opisem instrumentu dzielenia ryzyka, została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Upravi® z uwzględnieniem RSS

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Liczba PDD /opakowania-nie [tabletki] *	Cena hurtowa efektywna /tabletkę [PLN]	Cena hurtowa efektywna /PDD [PLN]
Upravi 200 mcg 140 tabl				-		
Upravi 200 mcg 60 tabl				30		

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Liczba PDD /opakowa-nie [tabletki]*	Cena hurtowa efektywna /tabletkę [PLN]	Cena hurtowa efektywna /PDD [PLN]
Uptravi 400 mcg 60 tabl				30		
Uptravi 600 mcg 60 tabl				30		
Uptravi 800 mcg 60 tabl				30		
Uptravi 1000 mcg 60 tabl				30		
Uptravi 1200 mcg 60 tabl				30		
Uptravi 1400 mcg 60 tabl				30		
Uptravi 1600 mcg 60 tabl				30		

* dotyczy terapii podtrzymującej

1.2.5.2. Koszty substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego dla tętniczego nadciśnienia płucnego

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w programach lekowych w leczeniu TNP oszacowano w oparciu o:

1. komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 04.2018-03.2019 [46],
2. komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2019 r.[45],
3. aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [48].

Wykorzystanie komunikatów DGL NFZ pozwoliło uwzględnić w analizie istniejące instrumenty dzielenia ryzyka. Ponieważ koszt jednostkowy macytentanu oraz epoprostenolu oszacowany w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [48] jest niższy niż skalkulowany na podstawie dostępnych danych NFZ, w analizie uwzględniono koszt obu substancji czynnych z Obwieszczenia. Wykorzystane źródła danych zaprezentowano w bieżącym rozdziale, natomiast tabele, w których przedstawione zostały kalkulacje rocznego kosztu terapii poszczególnymi substancjami znajdują się w Załącznikach 2.4 oraz 2.5.

Tabela 14. Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego dla tętniczego nadciśnienia płucnego – przyjęte dane źródłowe

Substancja	Źródło danych
Bosentanum	komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2019 r.[45]
Epoprostenol	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [48]
Iloprostum	komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 04.2018-03.2019 [46]
Macytentan	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [48]
Sildenafilum	komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2019 r.[45]
Treprostynilum	komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 04.2018-03.2019 [46]

Tabela 15. Komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 04.2018-03.2019: dane źródłowe

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Substancja	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Kod EAN	Ilość wydanego leku	Kwota refundacji
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	05909991102869	804,69	660 371,98
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	05909991102807	0,00	0,00
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	05909991100063	946,82	1 290 451,64
Bosentanum	Bosentan Sandoz GmbH, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	05907626708004	751,75	897 031,73
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol.po 0,5 mg	05909991089085	7 552,00	784 901,26
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fiol.po 1,5 mg	05909991089092	42 785,23	13 336 155,06
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.po 1 ml	05909990609079	2 270,43	3 095 091,41
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	05908229300633	2 058,12	3 921 316,74
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	07640111931133	2 607,87	29 012 609,95
Sildenafilum	Granpidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	05055565731932	1 164,00	578 100,24
Sildenafilum	Remidia, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05903060610545	1 557,12	771 054,96
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	05909990967780	98,80	67 706,47
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990423040	5 787,59	4 692 699,33
Sildenafilum	Sildenafil Zentiva, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991355715	8,00	1 378,08
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	05909990046805	94,00	613 725,75
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	05909990046850	876,85	14 312 397,07
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	05909990046867	1 994,63	65 114 604,96

Tabela 16. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii: dane źródłowe dla 07.2019

Substancja	Jednostka	Średni koszt rozliczenia
Bosentanum	mg	0,179937716691662
Sildenafilum	mg	0,176700222518915

Tabela 17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r.: dane źródłowe

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	1 404,00	1 474,20	1 474,20	bezpłatny
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	702,00	737,10	737,10	bezpłatny
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	1 296,00	1 360,80	1 360,80	bezpłatny
Bosentanum	Bosentan Sandoz GmbH, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	1 404,00	1 474,20	1 474,20	bezpłatny
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol.po 0,5 mg	97,20	102,06	102,06	bezpłatny

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fioł.po 1,5 mg	291,60	306,18	306,18	bezpłatny
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.po 1 ml	1 350,00	1 417,50	1 417,50	bezpłatny
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	1 801,25	1 891,31	1 891,31	bezpłatny
Macytentan	Opsumit, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	10 277,90	10 791,80	10 791,80	bezpłatny
Sildenafilum	Granpidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	810,00	850,50	850,50	bezpłatny
Sildenafilum	Remidia, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	1 080,00	1 134,00	1 134,00	bezpłatny
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	893,52	938,20	705,60	bezpłatny
Sildenafilum	Revatio, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	1 080,00	1 134,00	1 134,00	bezpłatny
Sildenafilum	Sildenafil Zentiva, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	486,00	510,30	510,30	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	9 698,40	10 183,32	10 183,32	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	23 025,60	24 176,88	24 176,88	bezpłatny
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	41 990,40	44 089,92	44 089,92	bezpłatny

1.2.5.3. Substancje czynne - zużycie zasobów

W okresie pierwszych 3 miesięcy stosowania leku Uptravi® (*uptitration period*) ustalana jest maksymalna akceptowalna przez pacjenta dawka seleksypagu. W kolejnych miesiącach terapia będzie kontynuowana w oparciu o ustaloną wielkość dawki. W związku z tym koszty w pierwszych 3 miesiącach terapii seleksypagiem różnią się od pozostałych. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Uptravi® [69], w ramach dziennej terapii przyjmowana jest 1 tabletkę leku dwa razy dziennie, co oznacza, że w czasie leczenia podtrzymującego w okresie 3 miesięcy pacjent wykorzystuje średnio 182,5 tabletek (61 tabletek miesięcznie). Z kolei w celu wyznaczenia liczby zużytych tabletek [REDACTED]

[REDACTED] w okresie ustalania wielkości dawki docelowej (pierwsze 3 miesiące terapii), wykorzystano informacje o zużytych tabletkach dla poszczególnych grup pacjentów wyróżnionych w zależności od ustalonej dawki podtrzymującej oraz dane z badania GRIPHON [61] raportujące jaki odsetek pacjentów będzie otrzymywał poszczególne dawki.

Kalkulację całkowitej liczby zużytych tabletek w fazie dostosowywania dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zużycie zasobów w fazie dostosowania dawki (pienwsze 3 miesiące terapii seleksypagiem)

	Tydzień													Liczba zużytych tabletek		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
Dawka docelowa [mcg]	Liczba zużytych tabletek: opakowanie "200mcg x 140 tabl."															
	2x200 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					■
	2x400 mcg	■	■	■	■	■										■
	2x600 mcg	■	■	■	■											■
	2x800 mcg	■	■	■	■	■	■									■
	2x1000 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■					■
	2x1200 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2x1400 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x1600 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Dawka docelowa [mcg]	Liczba zużytych tabletek: opakowanie "800mcg x 60 tabl."															
	2x200 mcg															
	2x400 mcg															
	2x600 mcg															
	2x800 mcg					■		■	■	■	■	■				■
	2x1000 mcg					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2x1200 mcg					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2x1400 mcg					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x1600 mcg					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Dawka docelowa	Liczba zużytych tabletek: opakowanie stosowane w leczeniu podtrzymującym															
	2x200 mcg															■
	2x400 mcg															■
2x600 mcg					■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na system ochrony zdrowia

	Tydzień													Liczba zużytych tabletek	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
	Liczba zużytych tabletek: opakowanie "200mcg x 140 tabl."														
2x800 mcg											■	■	■	■	
2x1000 mcg										■	■	■	■	■	■
2x1200 mcg									■	■	■	■	■	■	■
2x1400 mcg									■	■	■	■	■	■	■
2x1600 mcg									■	■	■	■	■	■	■
	Całkowita liczba zużytych tabletek														
2x200 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x400 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x600 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x800 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x1000 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x1200 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x1400 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2x1600 mcg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Op.-opakowanie

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Całkowita liczba zużytych tabletek dla poszczególnych grup pacjentów wyróżnionych w zależności od ustalonej dawki podtrzymującej została zważona odsetkami pacjentów z badania GRIPHON [61] otrzymującymi poszczególne dawki w celu wyznaczenia średniej liczby zużytych tabletek w okresie pierwszych 13 tygodni.

Tabela 19. Rozkład pacjentów leczonych poszczególnymi dawkami podtrzymującymi seleksypagu (pierwsze 13 tygodni terapii seleksypagiem)

Dawka docelowa [mcg]	Odsetek stosujących pacjentów	Liczba zużytych tabletek	Liczba tabletek ważona odsetkami pacjentów leczonych
2x200 mcg	12,15%	■	■
2x400 mcg	11,64%	■	■
2x600 mcg	11,12%	■	■
2x800 mcg	14,73%	■	■
2x1000 mcg	6,28%	■	■
2x1200 mcg	7,52%	■	■
2x1400 mcg	7,31%	■	■
2x1600 mcg	29,25%	■	■
łącznie	100,00%	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono średnie wydatki związane z terapią seleksypagiem w pierwszych 3. miesiącach terapii oraz dla terapii podtrzymującej. W obliczeniach przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

Tabela 20. Kalkulacja kosztu całkowitego terapii seleksypagiem

Parametr	Dostosowywanie dawki	Terapia podtrzymująca
Zużyte tabletki	■	■
Koszt/tabletkę z RSS	■	■
Koszt/3 miesiące [PLN] bez RSS	■	■
Koszt/3 miesiące [PLN] z RSS	■	■

Wielkość dawek dziennych pozostałych substancji uwzględnionych w analizie przyjęto zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego oraz zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych (jeśli w programie 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 [53]), 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.-12.2018 (dane źródłowe pochodzące ze Sprawozdania NFZ za IV kwartał 2018 r. [47] oraz opis kalkulacji średniej dawki przedstawiono w Załączniku 2.6. Należy mieć na uwadze, że sposób szacowania dawkowania epoprostenolu oraz treprostynilu jest konserwatywny – oszacowanie przeprowadzono przy założeniu, że raportowana w programie lekowym liczba pacjentów zastosowała pełną roczną terapię, co nie odzwierciedla rzeczywistego stanu. W praktyce część pacjentów została zakwalifikowana do programu lekowego w trakcie roku, a część przetrwała terapię w trakcie roku. W konsekwencji rzeczywiste zużycie substancji przypadające na pojedynczego pacjenta jest wyższe niż przyjęte w obliczeniach.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego bostentan [66], u pacjentów dorosłych, leczenie należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Dane sprzedażowe wskazują na brak sprzedaży opakowania z dawką 62,5 mg od początku jego refundacji, dlatego w analizie przyjęto dawkowanie na poziomie 125 mg dwa razy na dobę bez okresu zwiększania dawki. Założenie to jest konserwatywne w odniesieniu do schematu SEL+SIL+ERA.

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

W przypadku pozostałych schematów zapewne ma nieznaczący wpływ na wyniki ze względu na długotrwałe leczenie, a w konsekwencji niewielki odsetek pacjentów będących na etapie dostosowania.

W tabeli poniżej zestawiono dawki dziennej substancji czynnych przyjęte w analizie.

Tabela 21. Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP

Substancja	Wielkość dawki dziennej	
	Liczba mg	Źródło
Bosentan	250	Program lekowy [35], ChPL [66]
Epoprostenol	3,02	Dane NFZ [47]
Macytentan	10	Program lekowy [35], ChPL [50]
Sildenafil	60	Program lekowy [35], ChPL [54]
Treprostynil	3,17	Dane NFZ [47]
Iloprost (roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml)	0,15	Program lekowy [35], ChPL [73], analiza ekonomiczna [72]
Iloprost (roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml)	0,075	

Zgodnie z zapisami programu lekowego [35] dawkowanie iloprostu wyznaczone zostaje w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego [73], która wskazuje średnią liczbę inhalacji na dobę wynoszącą od 6 do 9. W analizie założono, że średnio dziennie pacjent stosuje 7,5 inhalacji iloprostu, co odpowiada 0,15 mg oraz 0,075 mg roztworu o zawartości odpowiednio 20 µg/ml oraz 10 µg/ml podawanego przez ustnik nebulizatora. Zakłada się, że podczas jednej inhalacji zużywa się całą ampulkę. Częstość stosowania ampulek 20 µg/ml oraz 10 µg/ml oparto na danych sprzedażowych DGL. Sposób kalkulacji opisany powyżej zastosowano również w opublikowanej przez AOTMiT analizie ekonomicznej oceniającej efektywność stosowania macytentanu w leczeniu TNP w warunkach polskich [72]. Należy mieć jednak na uwadze, że w analizie dla macytentanu powołano się na opinię eksperta, który wskazał, że „prawie wszyscy pacjenci stosujący iloprost w kombinacji z sildenafilem otrzymują maksymalną liczbę inhalacji określoną w programie lekowym”, która w ówczesnym czasie wynosiła 8 inhalacji. Obecnie dopuszczalna liczba inhalacji wynosi 9, można zatem przypuszczać, że liczba stosowanych inhalacji iloprostu jest obecnie wyższa, a przyjęta wartość 7,5 jest zaniżona. Ponadto, również w analizie weryfikacyjnej dla macytentanu [75] wskazano, że zgodnie z danymi NFZ w terapii skojarzonej średnia dzienna liczba inhalacji iloprostu wynosiła 9, co oznaczało, że była wyższa niż dopuszczalna wówczas dawka w programie lekowym. W świetle powyższych spostrzeżeń uzasadnione jest stwierdzenie, że przyjęte założenie odnośnie dawkowania iloprostu ma charakter konserwatywny.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano alternatywne wielkości dawek dziennych iloprostu:

- Wariant minimalny: 6 (źródło: wartość minimalna w ChPL Ventavis [73]),
- Wariant maksymalny: 9 (źródło: wartość maksymalna w ChPL Ventavis [73]).

Wielkość dawki dziennej dla treprostynilu (a także epoprostenolu) przyjęta w analizie podstawowej została oszacowana na podstawie danych NFZ uwzględniających realne zużycie zasobów, tj. obejmujących również pacjentów rozpoczynających terapię, którzy zaczynają leczenie od niższych dawek, a także tych z niższą maksymalną tolerowaną dawką substancji.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano alternatywne wielkości dawek dziennych.

Dla treprostynilu:

- Wariant minimalny: 2,24 (źródło: analiza ekonomiczna Einarson 2005 [14]),

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

- Wariant maksymalny: 3,63 mg (źródło: Charakterystyka produktu leczniczego [53], średnia dawka podawana pacjentom po 24 miesiącach w próbach klinicznych, 36 ng/kg mc./min, przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg).

Dla epoprostenolu:

- Wariant minimalny: 1,98 (źródło: publikacja Kopeć 2019 [32]),
- Wariant maksymalny: 7,52 mg (źródło: publikacja Kopeć 2019 [32]).

Na podstawie wyznaczonych kosztów jednostkowych leków (patrz Tabela 16, Załącznik 2.4., Załącznik 2.5) oraz przyjętych średnich dawek dziennych terapii, obliczono średni koszt za mg uwzględnionych w analizie substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego 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 [46, 45]. Szczegółowe kalkulacje dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do bieżącej analizy.

Tabela 22. Koszty jednostkowe i całkowite substancji czynnych

Substancja	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt roczny terapii [PLN]	Źródło
sildenafil	0,18	3 872,39	Komunikat DGL NFZ [45]
bosentan	0,18	16 430,56	Komunikat DGL NFZ [45]
macytentan	35,97	131 390,17	Obwieszczenie MZ [48]
iloprost	2 911,44	124 361,62	Komunikat DGL NFZ [46]
treprostynil	326,45	378 294,06	Komunikat DGL NFZ [46]
epoprostenol	204,12	225 155,59	Obwieszczenie MZ [48]

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego „Selexipag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie selexipagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem, jeśli macytentam włączono zamiast bosentanu z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku gdy leczenie w schemacie selexipag + sildenafil +bosentan było nieskuteczne [51].

Obecnie obowiązujący program lekowy dopuszcza stosowanie macytentanu w trójlekowym skojarzeniu z treprostynilem i sildenafilem oraz iloprostem i sildenafilem w przypadku spełnienia następującego warunku: wystąpienie cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AIAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), pod warunkiem uzyskania zmniejszenia wartości transaminaz po odstawieniu bosentanu [35]. Jest to zapis analogiczny do wnioskowanego dla seleksypagu, jednak nie obejmuje możliwości zmiany bosentanu na macytentan w przypadku braku skuteczności leczenia,

Wartość tego odsetka przyjęto w oparciu o wyniki publikacji Simmoneau 2014 [107], zgodnie z którymi docelowy, skorygowany odsetek pacjentów leczonych bosentanem, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AIAT i / lub AST N o więcej niż trzykrotność górnej granicy normy wynosi 18,6%.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Zgodnie z wynikami badania ankietowego [3] eksperci kliniczni wskazali, że wnioskowany schemat trójlekowy z seleksypagiem po uzyskaniu finansowania z środków płatnika przejmie [REDACTED] część udziałów w rynku terapii skojarzonej epoprostenol+sildenafil+macytentan, natomiast odsetek pacjentów leczonych schematem epoprostenol+sildenafil+bosentan pozostanie bez zmian. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przy kalkulacji kosztu terapii EPO+SIL+ERA, dla antagonisty receptorów endoteliny przyjęto wyłącznie koszt macytentanu.

Przyjęte w analizie udziały bosentanu i macytentanu w koszcie całkowitym antagonisty receptorów endoteliny podsumowano poniżej.

Tabela 23. Udziały bosentanu i macytentanu przyjęte w kalkulacji kosztu całkowitego ERA.

Schemat terapeutyczny	Udziały przyjęte do kalkulacji kosztu ERA w ramach schematu		Źródło
	bosentan	Macytentan	
SEL+PDE-5i+ERA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TRE+SIL+ERA	81,4%	18,6%	Simmoneau 2014 [60]
ILO+SIL+ERA	81,4%	18,6%	Simmoneau 2014 [60]
EPO+SIL+MAC*	0%	100%	Badanie ankietowe [3]

* - w przypadku rozpatrywania schematu trójlekowego z epoprostenolem jako terapii, która zastąpi TRE+SIL+ERA w sytuacji pogorszenia stanu klinicznego pacjenta i przejścia do FC IV WHO, w analizie przyjęto udziały bosentanu i macytentanu jak dla schematów TRE+SIL+ERA czy ILO+SIL+ERA

W tabeli poniżej zaprezentowano koszt całkowity skalkulowany dla terapii skojarzonych występujących w analizie. Średni koszt stosowanych leków z grupy antagonistów receptora endoteliny wyznaczono zgodnie z przyjętymi udziałami w rynku.

Tabela 24. Średni koszt roczny terapii ważony udziałami w rynku

Substancja / klasa leków / schemat terapeutyczny	Średni koszt roczny terapii [PLN]
PDE-5 (sildenafil)	3 872,39
ERA w schemacie z SEL	[REDACTED]
ERA w schemacie z TRE lub ILO	37 813,05
ERA w schemacie z EPO	131 390,17
Terapie trójlekowe	
SEL+SIL+ERA (I rok terapii) z RSS	[REDACTED]
SEL+SIL+ERA (kolejne lata terapii) z RSS	[REDACTED]
SEL+SIL+ERA (I rok terapii) bez RSS	[REDACTED]
SEL+SIL+ERA (kolejne lata terapii) bez RSS	[REDACTED]
TRE+SIL+ERA	419 979,50
ILO+SIL+ERA	166 047,05
EPO+SIL+ERA	360 418,14

1.2.5.4. Koszty związane ze standardową opieką nad pacjentem z TNP

W skład kategorii koszty związane z standardową opieką nad pacjentem z tętnicznym nadciśnieniem wchodzi koszty:

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

- wizyt monitorujących (kontrolnych) wykonywanych w ramach programu lekowego,
- diagnostyki w ramach programu lekowego,
- tlenoterapii w warunkach domowych.

1.2.5.4.1. Wizyty monitorujące

Koszt wizyt kontrolnych został oszacowany na podstawie Załącznika 1k do Zarządzenia nr 100/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [79]. W analizie przyjęto częstotliwość wizyt raz na trzy miesiące (1/cykl modelu), co jest zgodne z zapisami programu lekowego, według których wizyty takie powinny odbywać się co 3-6 miesięcy [35, 51] oraz wskazaniami Wytycznych ESC/ERS 2015 [16], które zalecają regularne kontrole co 3-6 miesięcy u chorych z TNP w stanie stabilnym.

Tabela 25. Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu

Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe [79]	108,16	1	108,16

1.2.5.4.1. Diagnostyka i monitorowanie pacjentów

Koszt diagnostyki został ustalony na podstawie Załącznika nr 1l do Zarządzenia nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [78]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt diagnostyki wyznaczany jest jako ryczałt roczny, który może być dzielony na mniejsze okresy, jednak w taki sposób, aby suma wszystkich części nie przekroczyła całkowitej wielkości ryczałtu rocznego.

Tabela 26. Koszt diagnostyki w programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego

Świadczenie	Źródło	Ryczałt roczny [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN]	Ryczałt roczny [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego – dorośli (5.08.08.0000038)	Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [78]	5 840,64	1	5 840,64

1.2.5.4.2. Tlenoterapia w warunkach domowych

Wycena punktowa świadczenia tlenoterapia w warunkach domowych została przyjęta na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 83/2019/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [82]. Wycena świadczenia obejmowała oprócz standardowych procedur także koszt środków technicznych niezbędnych w realizacji świadczenia.

Tabela 27. Koszt tlenoterapii domowej

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Kod zakresu	Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
11.2150.042.02	Tlenoterapia w warunkach domowych (5.10.00.0000006)	Katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [82].	11,49	1	11,49

Ponieważ nie odnaleziono wiarygodnych informacji dotyczących odsetków pacjentów otrzymujących tlenoterapię w warunkach polskich, informacje takie przyjęto na podstawie publikacji Psota 2016 [52] opisującej leczenie TNP na Słowacji. Zgodnie z wykorzystanym źródłem tlenoterapię otrzymuje:

- 0% pacjentów w FC II WHO,
- 25% pacjentów w FC III WHO,
- 46% pacjentów w FC IV WHO.

1.2.5.4.3. Zużycie zasobów

Kalkulacja średnich dziennych kosztów związanych ze standardową opieką nad pacjentem z TNP, na podstawie przyjętego zużycia zasobów, została przedstawiona poniżej.

Tabela 32. Koszty standardowej opieki nad pacjentem z TNP

Kategoria	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie zasobów	Koszt dzienny [PLN]
Wizyty kontrolne	108,16 (wizyta)	4 x w roku	1,19
Diagnostyka w ramach programu lekowego	5 840,64 (ryczałt roczny)	Rozliczane dla danych okresów, proporcjonalnie w stosunku do kwoty rocznej	16
Tlenoterapia w warunkach domowych: FC II	11,49 (osobodzeń terapii)	0% pacjentów	0,00
Tlenoterapia w warunkach domowych: FC III		25% pacjentów	2,87
Tlenoterapia w warunkach domowych: FC IV		46% pacjentów	5,29

Oszacowany średni koszt dzienny standardowej opieki nad pacjentem z TNP wynosi:

- 17,18 PLN (chory w FC II WHO),
- 20,05 PLN (chory w FC III WHO),
- 22,46 PLN (chory w FC IV WHO).

1.2.5.5. Koszty hospitalizacji

Koszty związane z hospitalizacją oszacowano na podstawie Załącznika 1a do Zarządzenia Nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [80], a ich wycenę jednostkową przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Hospitalizacje – koszt jednostkowy

Kod grupy	Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
D53	Nadciśnienie płucne > 17 r.ż. (5.51.01.0004053)	Katalog grup [80]	5551	1	5 551
S56	Posocznica o ciężkim przebiegu (5.51.01.0016056)		8266	1	8 266
D47	Zapalenie płuc z pw (5.51.01.0004047)		2370	1	2 370

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Kod grupy	Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
H90	Zapalenia stawów i układowe choroby tkanki łącznej wymagające intensywnego leczenia > 10 dni (5.51.01.0008090)		6685	1	6 685

1.2.5.5.1. Hospitalizacja związana z wystąpieniem zdarzenia typu zachorowanie/zgon

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon połączonego z koniecznością hospitalizacji pacjenta świadczenie to zostanie rozliczone w ramach grupy JGP D53 Nadciśnienie płucne > 17 r.ż. (koszt/zdarzenie równy 5 551,00 PLN).

1.2.5.5.1. Hospitalizacja związana z wystąpieniem działań niepożądanych

W modelu korporacyjnym uwzględniono koszty związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych. Zdarzenia włączone do modelu zostały zidentyfikowane w rozdziale 1.2.4.6, wraz z oszacowaniem częstotliwości ich występowania/cykl w podziale na poszczególne substancje czynne oddziaływujące na szlak prostacyklinowy.

W analizie przyjęto, że uwzględnione działania niepożądane są działaniami stopnia 3. lub 4., zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych (tj. ciężkie lub zagrażające życiu lub zagrażające upośledzeniem).

Koszt jednostkowy hospitalizacji w zależności od wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych został przedstawiony w tabeli poniżej.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 29. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Grupa JGP	Koszt jednostkowy [PLN]
Biegunka Nudności Wymioty Ból głowy Ból szczęki Ból kończyn Bóle mięśni Ból brzucha Omdlenia Obrzęk obwodowy	D53 (Nadciśnienie płucne > 17 r.ż.)	5 551,00
Zapalenie tkanki łącznej	H90 (Zapalenia stawów i układowe choroby tkanki łącznej wymagające intensywnego leczenia > 10 dni)	6 685,00
Zapalenie płuc	D47 (Zapalenie płuc z pw)	2 370,00
Posocznica	S56 (Posocznica o ciężkim przebiegu)	8 266,00

W poniższej tabeli zestawiono całkowite koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych podczas terapii seleksypagiem, iloprostem, treprostynilem oraz epoprostenolem, jako suma iloczynów kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych działań niepożądanych oraz częstotliwości ich występowania (zaprezentowanych w rozdziale 1.2.4.6).

Tabela 30. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych

Terapia	Koszt całkowity: pierwsze 3. Miesiące terapii [PLN]	Koszt całkowity/cykl: terapia podtrzymująca [PLN]
Seleksypag	■	■
Iloprost	1409,33	249,29
Treprostynil	2307,23	1156,61
Epoprostenol	3219,25	2068,63

1.2.5.6. Koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt związany z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki seleksypagu, iloprostu, treprostynilu oraz epoprostenolu.

W analizie przyjęto, że rozpoczęcie leczenia i dostosowanie dawki związane jest z:

- Dodatkowymi poradami ambulatoryjnymi dla seleksypagu (2) oraz iloprostu (1),
- 1 dniem hospitalizacji dla treprostynilu,
- 6,23 dni hospitalizacji dla epoprostenolu (średnia liczba dni hospitalizacji wyliczona na podstawie odnalezionych publikacji patrz tabela poniżej).

Zestawienie wartości występujących w innych analizach ekonomicznych dla TNP, na podstawie których przyjęto wartości w bieżącej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Liczba dni hospitalizacji (wizyt ambulatoryjnych) związanych z rozpoczęciem terapii – dane źródłowe

Substancja	Źródła danych					Wartość przyjęta w analizie	Komentarz
	Einarson 2005 [14]	Garin 2009 [17]	Narine 2005 [44]	Roman 2005 [55]	MAHTA 2014 [72]		
Epoprostenol	10,50	3,00	5,00	7,00	5,65	6,23	Wartość średnia

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Substancja	Źródła danych					Wartość przyjęta w analizie	Komentarz
	Einarson 2005 [14]	Garin 2009 [17]	Narine 2005 [44]	Roman 2005 [55]	MAHTA 2014 [72]		
Treprostynil	(wizyta ambulatoryjna)	(wizyta ambulatoryjna, 4h)	1	(6x2h wizyty ambulatoryjne)	1	1	Hospitalizacja jednego dnia
Iloprost	(wizyta ambulatoryjna)	(wizyta ambulatoryjna, 4h)	-	(2x2h wizyty ambulatoryjne)	-	-	Wizyta ambulatoryjna

Dla seleksypagu założono średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych równą 2: pierwsza przy rozpoczęciu leczenia, a druga w momencie wystąpienia działań niepożądanych wskazujących na przekroczenie poziomu maksymalnej podtrzymującej dawki tolerowanej.

Założenie cewnika permanentnego Hickmana związane z podaniem epoprostenolu również wykonywane jest w warunkach szpitalnych (wprowadzanie cewników centralnych wykonuje się przy znieczuleniu miejscowym, zwykle w pracowni hemodynamicznej pod kontrolą lampy rentgenowskiej [26]). W bieżącej analizie, przyjęto, że wymiana cewnika Hickmana następuje raz w roku w i jest rozliczana w ramach świadczenia wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z wytworzeniem tunelu podskórnego przeznaczonego do użytku długoterminowego z hospitalizacją.

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

Tabela 32. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z rozpoczęciem leczenia, dostosowaniem dawki leków oraz implantacją cewnika permanentnego

Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z wytworzeniem tunelu podskórnego przeznaczonego do użytku długoterminowego z hospitalizacją (5.52.01.0001423)	Katalog produktów odrębnych [81]	1352	1	1 352,00
Hospitalizacja związana z wykonaniem Programu (5.08.07.0000001)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne lekowe [79]	486,72	1	486,72
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem Programu (5.08.07.0000003)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe [79]	486,72	1	486,72
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [79]	108,16	1	108,16

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

Tabela 33. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków

Kategoria kosztów	Liczba dni hospitalizacji / liczba porad ambulatoryjnych	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Uwagi
Porada ambulatoryjna związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: seleksypag	2	108,16	216,32	Występuje wyłącznie w pierwszym roku leczenia, przy rozpoczynaniu terapii
Porada ambulatoryjna związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: iloprost	1	108,16	108,16	
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: treprostynil	1	486,72	486,72	

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Kategoria kosztów	Liczba dni hospitalizacji / liczba porad ambulatoryjnych	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]	Uwagi
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki: epoprostenol	5,23 ¹	486,72	2 058,83	
Hospitalizacja związana implantacją cewnika permanentnego (epoprostenol)	1 (2 pierwszy rok)	1 352,00	1 352,00 (2 704,00 pierwszy rok)	Raz w roku (dwa razy w ciągu pierwszego roku)

¹ Z 6,23 dni hospitalizacji związanej z rozpoczęciem terapii epoprostenolem 1 dzień rozliczany jest w ramach hospitalizacji związanej z implantacją cewnika permanentnego, a pozostałe 5,23 dni zgodnie z zasadą, że pierwszy i ostatni dzień sprawozdawany jest jako jeden dzień

1.2.5.7. Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń zachorowanie/zgon niewymagających hospitalizacji

Zdarzenia typu zachorowanie/zgon raportowane w badaniu GRIPHON [61] można podzielić na:

- Wymagające hospitalizacji,
- Nie wymagające hospitalizacji, w tym:
 - Zgony,
 - Pozostałe zdarzenia.

W modelu przyjęto, że 47,6% zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymaga hospitalizacji (patrz rozdział 1.2.4.4) (niezależnie od tego czy zakończyły bądź nie zakończyły się zgonem). Zgony nie związane bezpośrednio z koniecznością hospitalizacji stanowiły 12% wszystkich zdarzeń typu M/M [9]. Łącznie te dwie kategorie zdarzeń obejmują około 59% wszystkich przypadków.

Do pozostałych zdarzeń typu zachorowanie/zgon, które nie wymagają bezpośredniej hospitalizacji (41% wszystkich przypadków) zgodnie z badaniem GRIPHON [9] zaliczają się:

- Pogorszenie stanu zdrowia skutkujące kwalifikacją pacjenta do przeszczepienia płuc (2,1 % zdarzeń z opisywanej kategorii),
- Rozpoczęcie terapii parenteralnymi prostacyklinami (10,4 % zdarzeń) – koszt, który został uwzględniony w ramach kategorii „koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki”,
- Rozpoczęcie ciągłej terapii tlenem (6,9% zdarzeń),
- Progresja choroby (80,6% zdarzeń).

W analizie przyjęto, że:

- Pogorszenie stanu zdrowia skutkujące kwalifikacją pacjenta do przeszczepienia płuc rozliczane jest w ramach świadczeń obejmujących koszty kwalifikacji oraz hospitalizacji z nią związanej,
- Rozpoczęcie terapii parenteralnymi prostacyklinami nie będzie dodatkowo uwzględniane, gdyż jest to koszt, który został rozliczony w ramach kategorii „koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki”,
- Rozpoczęcie ciągłej terapii tlenem nie jest związane z dodatkowymi kosztami, rozliczany jest bowiem koszt za osobodzień takiego leczenia, który został uwzględniony w ramach kategorii „koszty związane ze standardową opieką nad pacjentem z TNP”,
- Progresja choroby nie wymagająca hospitalizacji będzie wiązać się z dodatkowymi świadczeniami sprawozdawanymi w ramach program lekowego TNP.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

1.2.5.7.1. Kwalifikacja do przeszczepienia płuc

W wyniku pogorszenia stanu zdrowia pacjentów z TNP może istnieć konieczność przeszczepienia płuc. Koszty związane z kwalifikacją do zabiegu (uwzględniając koszty hospitalizacji) oszacowano na podstawie Załącznika 1b do Zarządzenia Nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia [81].

Szczegóły wyceny poszczególnych świadczeń składających się na kwalifikację do przeszczepienia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Kwalifikacja do przeszczepu – koszt całkowity

Świadczenie	Źródło	Wycena punktowa [pkt]	Koszt 1 punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Ciężka niewydolność serca - kwalifikacja do przeszczepu serca/ płuca/ serca i płuca (5.52.01.0001361)	Katalog produktów odrębnych [81]	7353	1	7 353,00
Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca (5.52.01.0001398)	Katalog produktów odrębnych [81]	4846	1	4 846
łącznie				12 199,00

1.2.5.7.2. Progresja choroby

Koszty przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych zaangażowanych w pracę nad raportem. [REDACTED]

Reasumując, trudno jest jednoznacznie wskazać zużycie zasobów związane z wystąpieniem progresji choroby nie wymagającej hospitalizacji. [REDACTED]

Kalkulację kosztu całkowitego dla progresji nie wymagającej hospitalizacji przedstawiono poniżej.

Tabela 32. Progresja nie wymagająca hospitalizacji – koszt całkowity

Wariant oszacowań	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie zasobów	Koszt średni [PLN]
Minimalny	0,00	Przesunięcie w czasie planowej wizyty w ramach programu	405,60
Maksymalny	811,20	Hospitalizacja jednego dnia (486,72 PLN) oraz trzy dodatkowe wizyty ambulatoryjne (3 x 108,16 PLN)	

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

1.2.5.7.3. Koszt całkowity zdarzenia

Kalkulację kosztu średniego związanego z wystąpieniem zdarzenia typu zachorowanie niewymagającego hospitalizacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 32. Progresa nie wymagająca hospitalizacji – koszt całkowity

Zdarzenie	Koszt całkowity [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt średni wazony odsetkiem pacjentów [PLN]
Pogorszenie stanu zdrowia skutkujące kwalifikacją pacjenta do przeszczepienia płuc	12 199,00	2,1%	580,88
Rozpoczęcie terapii parenteralnymi prostacyklinami	0,00	10,4%	
Rozpoczęcie ciągłej terapii tlenem	0,00	6,9%	
Progresa choroby nie wymagająca hospitalizacji	405,60	80,6%	

1.2.5.8. Koszty z perspektywy społecznej

W ramach perspektywy społecznej oszacowano koszty utraconej produktywności metodą kapitału ludzkiego (HCA, *human capital approach*). Przyjęto założenie, że pacjenci, którzy nie są w wieku produkcyjnym, nie pracują i tym samym nie generują kosztów związanych z utraconą produktywnością. W poniższej tabeli przedstawiono najbardziej aktualne dane źródłowe wykorzystywane w celach obliczeniowych.

Tabela 35. Dane źródłowe wykorzystywane w celu oszacowania kosztów utraconej produktywności.

Parametr	Źródło	Wartość
Minimalny wiek produkcyjny	Założenie	18
Średni wiek emerytalny (stan na 2019 r.) - mężczyźni	Dane ZUS [76]	61,4
Średni wiek emerytalny (stan na 2019 r.) - kobiety	Dane ZUS [76]	58,7
Odsetek osób pracujących wśród osób w wieku produkcyjnym (stan na 2018 r.) - mężczyźni	Dane GUS [22]	0,77
Odsetek osób pracujących wśród osób w wieku produkcyjnym (stan na 2018 r.) - kobiety	Dane GUS [22.]	0,68
Przeciętne wynagrodzenie brutto w Gospodarce Narodowej w 2018 roku	Dane GUS [23]	4 585,03 zł

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, którzy opuszczają rynek pracy w konsekwencji TNP w podziale na klasy czynnościowe wg. WHO. Biorąc pod uwagę brak danych dla warunków polskich, w analizie przyjęto dane pochodzące z modelu korporacyjnego.

Tabela 36. Odsetek pacjentów opuszczających rynek pracy w konsekwencji TNP w zależności od klasy czynnościowej.

Klasa czynnościowa (FC)	Wartość
FC II	■
FC III	■
FC IV	■

Koszty utraconej produktywności zostały obliczone jako iloczyn przeciętnego wynagrodzenia brutto oraz odsetka pacjentów opuszczających rynek pracy w konsekwencji TNP.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

1.2.6. Użyteczności

W modelu, zgodnie z założeniami występującymi w innych analizach ekonomicznych przyjęto, że jakość życia jest bezpośrednio związana z klasą czynnościową według klasyfikacji WHO w jakiej znajduje się pacjent. FC WHO pozostaje jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przeżycia, nie tylko w chwili rozpoznania, ale również w okresie obserwacji, a jej pogorszenie jest jednym z najbardziej alarmujących wskaźników progresji choroby.

W celu odnalezienia wartości użyteczności odpowiadających uwzględnionym w modelu stanom zdrowotnym przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dokonując wyszukiwań w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, oraz *CRD*. Strategie wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu) szczegółowo przedstawiono w rozdziale 2.2. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami:

- Kryteria włączenia:
 - Publikacje będące pierwotnym źródłem danych,
 - Populacja pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym,
 - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności).
- Kryteria wykluczenia:
 - Publikacje wtórne,
 - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
 - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
 - *Case studies*.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano sześć publikacji, które spełniły zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia: Highland 2003 [24], Keogh 2007 [29], Kirsch 2000 [30], McKenna 2008 [38], Meads 2008 [41] oraz Thongsri [68]. Przy wyborze źródła danych do modelu analizowano, czy użyteczności występujące w odnalezionych pracach mogły zostać przyporządkowane stanom zdrowotnym modelu (a zatem klasom czynnościowym WHO od II do IV), a także na stopień zgodności analizowanej populacji z określoną w ramach schematu PICO bieżącej analizy. Ostatecznie w modelu użyteczności zaczerpnięto z publikacji Keogh 2007 [29], która posłużyła także za źródło danych w innych analizach ekonomicznych dla TNP (Garin 2009 [17], Roman 2012 [55], Chen 2009 [7], Coyle 2016 [10]).

W badaniu Keogh 2007 [29] użyteczności wyznaczono w oparciu o wyniki uzyskane przy pomocy badającego jakość życia kwestionariusza SF-36. Średnia wartość użyteczności wzrasta wraz ze spadkiem klasy czynnościowej WHO. Biorąc pod uwagę brak bardziej wiarygodnych źródeł danych, wartości z publikacji Keogh 2007 [29] zostały wykorzystywane jako dane wejściowe do modelu i przedstawione poniżej.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 37. Użyteczności przyjęte w modelu

Stan modelu	Średnia wartość użyteczności (odchylenie standardowe)
FC II WHO	0,67 (±0,10)
FC III WHO	0,60 (±0,10)
FC IV WHO	0,52 (±0,09)
Zgon	0,00

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 3 publikacje, w których raportowano użyteczności uzyskane z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D, jednak we wszystkich dla stanu FC IV WHO albo nie podano wartości użyteczności albo podano wartość 0, która nie wydaje się adekwatna dla tego stanu zdrowia. W konsekwencji brak jest możliwości uwzględnienia w analizie wyników kwestionariusza EQ-5D.

1.2.6.1. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych

W modelu przyjęto, że wartości użyteczności spadają wraz z wystąpieniem działań niepożądanych Spadek użyteczności (*disutility*) wyznaczono w oparciu o przeprowadzony w ramach prac nad oryginalnym modelem korporacyjnym przegląd literatury [9]. Tam, gdzie było to możliwe, spadki użyteczności opierały się na działaniach niepożądanych podobnych pod względem kryterium i stopnia ciężkości do występujących w badaniu GRIPHON [61].

Disutility związane z wystąpieniem działań niepożądanych odzwierciedla spadek jakości życia związany z danym zdarzeniem. Ponieważ wystąpienie działania niepożądanego oddziałuje na pacjenta tylko w części 3-miesięcznego cyklu, spadek użyteczności, przekształcono na mnożnik użyteczności, który może być zastosowany do całego cyklu. Odbywa się to poprzez ważenie spadku użyteczności częścią cyklu w trakcie której pacjent doświadcza działania niepożądanego. Przykładowo, dla bólu głowy spadek użyteczności wynosi 0,069, a średni czas trwania zdarzenia 2 dni, zatem wartość mnożnika dla użyteczności dla jednego cyklu (0,998) obliczono w następujący sposób:

$$1 - \left(\frac{\text{średnia liczba dni z działaniem niepożądanym}}{\text{liczba dni w cyklu}} * \text{spadek użyteczności} \right);$$

$$[1 - (2/91,3 * 0,069)]$$

Wartości przyjęte w modelu zaprezentowano w tabeli poniżej. W analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem działań niepożądanych.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 38. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności z publikacji źródłowej	Czas trwania zdarzenia (dni)	Mnożnik użyteczności stosowany na cykl	Źródło
Ból głowy	0,069	2	0,998	Doyle 2008 [13]
Biegunka	0,047	7	0,996	Nafees 2008 [43]
Nudności	0,048	7	0,996	Nafees 2008 [43]
Ból szczęki	0,069	7	0,995	Doyle 2008 [13]
Wymioty	0,048	7	0,996	Nafees 2008 [43]
Bóle kończyn	0,069	7	0,995	Doyle 2008 [13]
Bóle mięśni	0,069	7	0,995	Doyle 2008 [13]
Obrzęk obwodowy	0,06	7	0,995	Hutton 1996 [26]
Ból brzucha	0,069	7	0,995	Doyle 2008 [13]
Omdlenie	0,041	2	0,999	Sarah Rose 2000 [56]
Zapalenie płuc	0,200	14	0,969	Smith 2013 [65]
Posocznica	0,610	14	0,906	Hutton 1996 [26]
Zapalenie tkanki łącznej	0,200	14	0,969	Lipsky 2012 [37]

1.2.6.2. Spadek użyteczności związany ze sposobem podania leku

Terapia prostacyklinami wiąże się z poważnymi ograniczeniami związanymi głównie z drogą podania leków.

Iloprost stosowany w inhalacjach jest kłopotliwą, a nawet uciążliwą i niechętnie wybieraną przez pacjenta terapią, gdyż wymaga przyjęcia średnio 6-9 dawek na dobę (15 minutowe inhalacje), co może prowadzić do braku *compliance* [11]. Dodatkowo pacjent (lub opiekun) musi poświęcić czas na przygotowanie nebulizatora do inhalacji oraz utrzymanie urządzenia w czystości (w tym usunięcie nieużytych podczas inhalacji pozostałości roztworu leku Ventavis w nebulizatorze oraz jego wyczyszczenie) [73]. Nie da się porównać stosowania wziewnych leków typu Ventavis z inhalatorami stosowanymi na przykład w leczeniu astmy czy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zarówno proces inhalacyjny, jak również czyszczenie nebulizatora wymagają więcej czasu i dyscypliny niż inne typy wziewnych leków.

Również w przypadku podania podskórnego treprostynilu występuje znaczna różnica dla pompy wykorzystywanej w ciągłej infuzji podskórnej w porównaniu z pompami stosowanymi w innych jednostkach chorobowych (na przykład standardowa pompa insulinowa). Ból w miejscu wkłucia występuje częściej niż podczas ciągłej iniekcji insuliny, ponieważ co kilka tygodni należy zmieniać miejsce wkłucia, a początek iniekcji powoduje ból w tkance podskórnej. Dodatkowo, jeżeli zaistnieje problem z pompą lub cewnikiem zakłócający przepływ leku, to pacjenci muszą mieć możliwość dotarcia do szpitala w ciągu maksymalnie 30 minut.

Rozważając ciągłą infuzję leków dożylnych (epoprostenol, treprostynil) należy zwrócić uwagę, że tylko w nielicznych chorobach konieczna jest ciągła infuzja przez cewnik centralny i niewiele jest leków podawanych w ten sposób. Ponadto, podobnie jak w przypadku infuzji podskórnej, jeżeli zaistnieje problem z pompą lub cewnikiem zakłócający przepływ leku, to pacjenci muszą mieć możliwość dotarcia do szpitala w ciągu maksymalnie 30 minut. Istnieje również istotne ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji (zakażenia związane z obecnością cewnika centralnego, szerzące się z prądem krwi, w tym posocznica). Dodatkowym obciążeniem dla pacjentów otrzymujących wlew dożylny jest konieczność przygotowania kasety zawierającej lek i dołączonej

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

pompy infuzyjnej (codziennie, czas trwania średnio 10 minut), a dla pacjentów z wlewem podskórnym wymiana strzykawki zawierającej lek i dołączanej do pompy (co trzy dni, czas trwania średnio 10 minut).

Konieczność ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej związana z użyciem pompy, może prowadzić do dużego obciążenia dla pacjentów i opiekunów, powodując niedogodności w codziennym życiu, które skutkują spadkiem jakości życia, negatywnym postrzeganiem własnego ciała przez pacjentów oraz brakiem poczucia intymności [21,56].

Biorąc pod uwagę opisane powyżej czynniki, w analizie przyjęto, że wartości użyteczności są obniżone w przypadku otrzymywania terapii w formie inhalacji, ciągłego wlewu podskórnego lub dożylnego, w porównaniu z terapią przyjmowaną drogą doustną. Oznacza to, że zastąpienie prostacyklin (produkty lecznicze Ventavis, Remodulin, Veletri) przez selektywnego agonistę receptora prostacykliny IP (Uptravi®) podawanego doustnie pozwoliłoby uniknąć niedogodności występujących podczas leczenia treprostynilem, iloprostem bądź epoprostenolem, wpływających na spadek jakości życia pacjentów.

W celu odnalezienia zmiany wartości użyteczności w zależności od sposobu podania leków przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych w bazie medycznej MEDLINE przez PubMed. Strategię wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu) szczegółowo przedstawiono w rozdziale 2.3. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami:

- Kryteria włączenia:
 - Populacja z TNP,
 - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności związanych ze sposobem podawania leków),
 - Sposób podania leków zbliżony do drogi podania leków stosowanych w TNP (infuzje ciągłe, bądź maksymalnie zbliżone do ciągłych, na przykład kilka dni bez przerwy; zbliżona wygoda stosowania).
- Kryteria wykluczenia:
 - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
 - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
 - Publikacje opisujące jakość życia, bez podania wartości użyteczności związanej ze sposobem podawania leków,
 - Przeglądy systematyczne,
 - Publikacje przedstawiające analizy ekonomiczne.

W wyniku wyszukiwania udało się zidentyfikować jedną publikację porównującą jakość życia pacjentów z TNP stosujących inhalację lub ciągle wlewy podskórne/dożylnie z jakością życia w grupie chorych otrzymujących wyłącznie leki podawane doustnie: Davies 2018 [12], w której *disutilities* związane z parenteralnymi drogami podania leków oszacowano wykorzystując metodę handlowania czasem (TTO, ang. *time-trade-off*).

Wielkości spadku użyteczności związane ze różnymi sposobami podania leków (inhalacja, podanie podskórne, ciągła infuzja dożylna) zaprezentowano poniżej.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 39. Spadek użyteczności w TNP związany z drogą podania leków (Davies 2018 [12])

Droga podania leków	Spadek użyteczności	
	Średnia	Odchylenie standardowe
Doustnie	0,00 (wartość referencyjna)	-
Wziewnie	0,109	0,20
Infuzja podskórna	0,262	0,28
Infuzja dożylna	0,307	0,29

Wartości przedstawione w tabeli zaimplementowano w modelu przemnażając użyteczność przyporządkowaną danemu stanowi przez wyrażenie: $(1 - \text{spadek użyteczności})$.

W analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze sposobem podania leku.

1.3. Analiza progowa – zakres oszacowań

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [70] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 PLN [77].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN).

W dokumencie przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto produktu Uptravi®, dla której wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi 147 024 PLN/QALY. Dodatkowo, w załączniku 2.11, zaprezentowano także wyniki kalkulacji ceny progowej produktu Uptravi®, dla której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię jest równy ilorazowi kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna


1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe parametry modelu wraz z wykorzystanymi źródłami danych.

Tabela 40. Zestawienie parametrów modelu

Zmienna modelu	Wartość / przyjęte założenie	Źródło
Podstawowe zmienne modelu		
Stopa dyskontowa: koszty	5,0%	Wytyczne HTA [1]
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	3,5%	Wytyczne HTA [1]
Horyzont czasowy	Dożywotni (50 lat)	Wytyczne HTA [1]
Długość cyklu	3 miesiące	Zgodnie z częstotliwością wizyt kontrolnych
Perspektywa	Płatnika publicznego Społeczna (dodatkowa)	Wytyczne HTA [1]
Parametry kliniczne: ryzyka zdarzeń		
Ryzyka zdarzeń typu zachorowanie/zgon	Parametryczna wykładnicza krzywa przeżycia (Patrz rozdział 1.2.4.1)	GRIPHON, analiza post-hoc [9]
HR zdarzeń typu zachorowanie/zgon: seleksypag+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	██████████	GRIPHON CSR, 2014 [9]
HR zdarzeń typu zachorowanie/zgon: iloprost+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	██████████	Przyjęto jak dla seleksypagu
HR zdarzeń typu zachorowanie/zgon: treprostynil+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	██████████	Przyjęto jak dla seleksypagu
Ryzyka zdarzeń: zgon	Parametryczna wykładnicza krzywa przeżycia (Patrz rozdział 1.2.4.1)	GRIPHON, analiza post-hoc [9]
HR zgon: seleksypag+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	1	GRIPHON CSR, 2014
HR zgon: iloprost+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	1	Przyjęto jak dla seleksypagu
HR zgon: treprostynil+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	1	Przyjęto jak dla seleksypagu
Polepszenie FC WHO: placebo	13,4% (tylko w pierwszym cyklu po rozpoczęciu danej terapii)	GRIPHON, analiza post-hoc [9]
Polepszenie FC WHO: RR seleksypag+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	1.67 (1.18, 2.37)	Technical Report [9], Patrz rozdział 1.2.4.5
Polepszenie FC WHO: RR iloprost+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	1.67 (1.18, 2.37)	Przyjęto jak dla seleksypagu
Polepszenie FC WHO: RR treprostynil+terapia podstawowa vs terapia podstawowa	1.67 (1.18, 2.37)	Przyjęto jak dla seleksypagu
Odsetek zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymagających hospitalizacji: FC II WHO	██████████	GRIPHON, analiza post-hoc [9]
Odsetek zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymagających hospitalizacji: FC III WHO	██████████	GRIPHON, analiza post-hoc [9]
Odsetek zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymagających hospitalizacji: FC IV WHO	██████████	Założenie
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych	Patrz rozdział 1.2.4.6, Tabela 10 oraz Tabela 11	GRIPHON, analiza post-hoc [9], inne patrz przypis pod Tabela 10 oraz Tabela 11.
Użyteczności		
FC II WHO	0,67 (±0,10)	Keogh 2007 [29]
FC III WHO	0,60 (±0,10)	Keogh 2007 [29]
FC IV WHO	0,52 (±0,09)	Keogh 2007 [29]

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Zmienna modelu	Wartość / przyjęte założenie	Źródło
Spadek użyteczności: podanie doustne leku	0,000	Założenie
Spadek użyteczności: podanie wziewne leku	0,109	Davies 2018 [12]
Spadek użyteczności: iniekcja podskórna leku	0,262	Davies 2018 [12]
Spadek użyteczności: wlew (ciągły) leku	0,307	Davies 2018 [12]
Spadek użyteczności: ból głowy	0,069 (2 dni)	Doyle 2008 [13]]
Spadek użyteczności: biegunka	0,047 (7 dni)	Nafees 2008 [43]
Spadek użyteczności: nudności	0,048 (7 dni)	Nafees 2008 [43]
Spadek użyteczności: ból szczęki	0,069 (7 dni)	Doyle 2008 [13]]
Spadek użyteczności: wymioty	0,048 (7 dni)	Nafees 2008 [43]
Spadek użyteczności: ból kończyn	0,069 (7 dni)	Doyle 2008 [13]]
Spadek użyteczności: bóle mięśni	0,069 (7 dni)	Doyle 2008 [13]
Spadek użyteczności: obrzęk obwodowy	0,060 (7 dni)	Hutton 1996 [26]
Spadek użyteczności: ból brzucha	0,069 (7 dni)	Doyle 2008 [13]
Spadek użyteczności: omdlenia	0,041 (2 dni)	Sarah Rose 2000 [56]
Spadek użyteczności: zapalenie płuc	0,200 (14 dni)	Smith 2013 [65]
Spadek użyteczności: posocznica	0,610 (14 dni)	Hutton 1996 [26]
Spadek użyteczności: zapalenie tkanki łącznej	0,200 (14 dni)	Lipsky 2012 [37]
Koszty		
Seleksypag		Dane wnioskodawcy
Substancje czynne w programach lekowych TNP	Patrz rozdział 1.2.5.2	Komunikaty DGL NFZ [46] Obwieszczenie MZ [48]
Zwiększenie dawki (iloprost, treprostynil)	Brak (przyjęto średnie wartości zużycia leków)	Założenie
Zdarzenie typu zachorowanie/zgon: hospitalizacja	5 551,00 PLN/zdarzenie	Patrz rozdział 1.2.5.5.1
Zdarzenie typu zachorowanie/zgon: brak hospitalizacji	580,88 PLN/zdarzenia	Patrz rozdział 1.2.5.7
Zgon pacjenta	0 PLN	Patrz rozdział 1.2.5.7
Badania kontrolne, diagnostyka i monitorowanie pacjentów	Patrz rozdział 1.2.5.3	
Rozpoczęcie terapii iloprostem (koszt dodatkowy)	108,16/pierwszy rok terapii	Patrz rozdział 1.2.5.6
Rozpoczęcie terapii treprostynilem (koszt dodatkowy)	486,72/pierwszy rok terapii	Patrz rozdział 1.2.5.6
Koszt leczenia działań niepożądanych	Patrz Tabela 30 rozdział 1.2.5.5.11.2.5.6	
Odsetek mężczyzn czynnych zawodowo w wieku produkcyjnym	0,77	Dane GUS [22 19]
Odsetek kobiet czynnych zawodowo w wieku produkcyjnym	0,68	Dane GUS [22, 19]
Średni roczny poziom zarobków	4 585,03 PLN	Dane GUS [23]

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Zmienna modelu	Wartość / przyjęte założenie	Źródło
Odsetek pacjentów przedwcześnie opuszczających rynek pracy z powodu TNP: FC II WHO	■	Global Value Dossier for UPTRAVI® [18]
Odsetek pacjentów przedwcześnie opuszczających rynek pracy z powodu TNP: FC III WHO	■	Global Value Dossier for UPTRAVI® [18]
Odsetek pacjentów przedwcześnie opuszczających rynek pracy z powodu TNP: FC IV WHO	■	Global Value Dossier for UPTRAVI® [18]

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto parametry zgodnie z powyższą tabelą (z wyjątkiem parametrów dotyczących użyteczności).

1.4.1. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy, których zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41. Scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Nr	Parametr	Wartość przyjęta w analizie:		Komentarz
		Wrażliwości	Podstawowej	
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	■	Wartość podstawowa na podstawie Technical Report [0]. Wartości testowane w analizie wrażliwości są odpowiednio dolną i górną granicą przedziału ufności.
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	■	■	
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	6 200	8 266	Przyjęto 25% spadek kosztów w stosunku do wartości podstawowej
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	10 333	8 266	Przyjęto 25% wzrost kosztów w stosunku do wartości podstawowej
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	FC II	0,47	0,67
		FC III	0,4	0,6
		FC IV	0,34	0,52
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	FC II	0,87	0,67
		FC III	0,8	0,60
		FC IV	0,7	0,52
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania ILO lub TRE lub EPO (dolna granica przedziału ufności); poziom wyjściowy 100%	92,3% (ILO)	89,1% (ILO)	Podstawowa wartość redukcji użyteczności związanej z drogą podania ILO lub TRE lub EPO została przyjęta na podstawie Davies 2018 [12]. Wartości w analizie wrażliwości przyjęto jako odpowiednio dolną i górną granicę przedziału ufności wyliczonych przy założeniu błędu standardowego oszacowanego w oparciu o wartości odchyłań standardowych raportowane w publikacji oraz wielkość próby (150 osób).
		78,3% (TRE)	73,8% (TRE)	
		73,9% (EPO)	69,3% (EPO)	
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania ILO lub TRE lub EPO (górną granicą przedziału ufności); poziom wyjściowy 100%	85,9% (ILO)	89,1% (ILO)	
		69,3% (TRE)	73,8% (TRE)	
		64,7% (EPO)	69,3% (EPO)	
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	■	Wartość podstawowa przyjęta na podstawie Technical Report [0]. Wartości testowane w ramach analizy wrażliwości są odpowiednio dolną i górną granicą przedziału ufności.
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	■	
11.	HR zgonu – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	■	

Nr	Parametr	Wartość przyjęta w analizie:		Komentarz
		Wrażliwości	Podstawowej	
12.	HR zgonu -- SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	■	Wartość podstawowa przyjęta na podstawie Technical Report [0]. Wartości testowane w ramach analizy wrażliwości są odpowiednio dolną i górną granicą przedziału ufności.
13.	Dyskontowanie	Koszty	5%	W ramach analizy wrażliwości przyjęto brak dyskontowania [57]
		Efekty	3,5%	
14.	Minimalna liczba inhalacji ILO na dzień	6	7,5	Minimalna średnia liczba inhalacji na dobę zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [73]
	Minimalne dawkowanie TRE	2,24	3,17	Wartość na podstawie analizy ekonomicznej Einarson 2005 [14],
	Minimalne dawkowanie EPO	1,98	3,02	Wartość na podstawie Kopec 2019 [32]; przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg
	Maksymalna liczba inhalacji ILO na dzień	9	7,5	Maksymalna średnia liczba inhalacji na dobę zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [73]
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	3,63	3,17	Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [53]: średnia dawka podawana pacjentom po 24 miesiącach w próbach klinicznych, 36 ng/kg mc./min; przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg
	Maksymalne dawkowanie EPO	7,52	3,02	Wartość na podstawie Kopec 2019 [32]; przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg
	Horyzont czasowy analizy 10 lat	10 lat	50 lat	Testowano krótszy horyzont czasowy analizy zgodnie z Wytycznymi HTA [1].

1.4.2. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Wyniki analizy opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) punktowe oszacowanie parametrów wejściowych wykorzystanych w analizie podstawowej zostaje zastąpione poprzez użycie rozkładów prawdopodobieństwa. W związku z tym, za każdym razem gdy model jest uruchamiany, wybierane są losowe wartości z zadanego rozkładu i obliczany jest nowy ICUR. Rozkład wartości współczynnika ICUR z wielu powtórzeń pozwala na oszacowanie niepewności.

Wystarczająca liczba symulacji i iteracji dla przeprowadzenia PSA została określona w ramach walidacji modelu, która wskazała, przy jakiej minimalnej liczbie pacjentów (mikrosymulacje) i iteracji PSA uzyskiwane wyniki były wystarczająco stabilne, a niepewność zarówno pierwszego i drugiego rodzaju została zredukowana do akceptowalnego poziomu. Rekomendowane jest przeprowadzenie 1 000 iteracji dla 5 000 pacjentów, co zostało uwzględnione w bieżącej analizie w wariantach z uwzględnieniem RSS (ze względu na długi czas wykonywania PSA w wariantach bez uwzględnienia RSS przeprowadzono po 1 000 iteracji dla 1 000 pacjentów).

Na podstawie wytycznych przedstawionych w publikacji Briggs 2006 [6], w probabilistycznej analizie wrażliwości rozrzut parametrów wejściowych opisywany jest następującymi rozkładami:

- log-normalny - parametry dotyczące skuteczności przedstawione w formie ryzyka względnego (RR),
- gamma - parametry kosztowe,
- beta - użyteczności, odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu zdarzeń typu zachorowanie/zgon oraz odsetek pracujących pacjentów z TNP (dla perspektywy społecznej).

Założono brak korelacji między parametrami wejściowymi do modelu.

Pełna lista zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami i parametrami została przedstawiona w Załączniku 2.8.

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono PSA.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

1.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Poniżej zestawiono składowe koszty oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Koszty oraz konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla horyzontu czasowego zgodnego z przyjętym w danym modelu (dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu).

Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (5000 symulacji)

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	Różnica
Kategoria kosztów – perspektywa NFZ z RSS			
Koszty całkowite (łącznie)[PLN]	█	2 333 634	█
Koszty leków (PLN)	█	2 251 242	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	█	33 657	█
Koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków działających na szlak prostacyklinowy (PLN)	█	1 699	█
Koszty zdarzeń typu zachorowanie/zgon nie wymagające hospitalizacji (PLN)	█	436	█
Koszty hospitalizacji z powodu TNP (PLN)	█	4 673	█
Koszty związane z leczeniem TNP (PLN)	█	41 927	█
Średnia ilość lat w danej klasie FC			
FC II	█	2,07	█
FC III	█	4,46	█
FC IV	█	1,52	█
Przeżycie całkowite			
Mediana przeżycia (w latach)	█	6,00	█
Średnia przeżycia (w latach)	█	8,04	█
Efekty zdrowotne			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	█	6,3112	█
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	█	2,7477	█

Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (1000 symulacji)

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	Różnica
Kategoria kosztów – perspektywa NFZ bez RSS			
Koszty całkowite (łącznie) [PLN]	█	2 381 094	█
Koszty leków (PLN)	█	2 297 288	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	█	34 123	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	Różnica
Koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków działających na szlak prostacyklinowy (PLN)	■	1 744	■
Koszty zdarzeń typu zachorowanie/zgon nie wymagające hospitalizacji (PLN)	■	455	■
Koszty hospitalizacji z powodu TNP (PLN)	■	4 806	■
Koszty związane z leczeniem TNP (PLN)	■	42 678	■
Średnia ilość lat w danej klasie FC			
FC II	■	2,22	■
FC III	■	4,44	■
FC IV	■	1,54	■
Przeżycie całkowite			
Mediana przeżycia (w latach)	■	6,25	■
Średnia przeżycia (w latach)	■	8,20	■
Efekty zdrowotne			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	■	6,4410	■
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	■	2,8099	■

Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (5000 symulacji)

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	Różnica
Kategoria kosztów – perspektywa NFZ z RSS			
Koszty całkowite (łącznie)[PLN]	■	1 343 717	■
Koszty leków (PLN)	■	1 284 222	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	■	12 184	■
Koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków działających na szlak prostacyklinowy (PLN)	■	281	■
Koszty zdarzeń typu zachorowanie/zgon nie wymagające hospitalizacji (PLN)	■	436	■
Koszty hospitalizacji z powodu TNP (PLN)	■	4 672	■
Koszty związane z leczeniem TNP (PLN)	■	41 921	■
Średnia ilość lat w danej klasie FC			
FC II	■	2,07	■
FC III	■	4,46	■
FC IV	■	1,52	■

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	Różnica
Przeżycie całkowite			
Mediana przeżycia (w latach)	■	6,00	■
Średnia przeżycia (w latach)	■	8,04	■
Efekty zdrowotne			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	■	6,3102	■
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	■	3,2687	■

Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (1000 symulacji)

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	Różnica
Kategoria kosztów – perspektywa NFZ bez RSS			
Koszty całkowite (łącznie) [PLN]	■	1 370 902	■
Koszty leków (PLN)	■	1 310 221	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	■	12 411	■
Koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków działających na szlak prostacyklinowy (PLN)	■	288	■
Koszty zdarzeń typu zachorowanie/zgon nie wymagające hospitalizacji (PLN)	■	455	■
Koszty hospitalizacji z powodu TNP (PLN)	■	4 806	■
Koszty związane z leczeniem TNP (PLN)	■	42 722	■
Średnia ilość lat w danej klasie FC			
FC II	■	2,25	■
FC III	■	4,44	■
FC IV	■	1,54	■
Przeżycie całkowite			
Mediana przeżycia (w latach)	■	6,25	■
Średnia przeżycia (w latach)	■	8,23	■
Efekty zdrowotne			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	■	6,4509	■
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	■	3,3494	■

Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (5000 symulacji)

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	Różnica
Kategoria kosztów – perspektywa NFZ z RSS			

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	Różnica
Koszty całkowite (łącznie)[PLN]	█	2 391 447	█
Koszty leków (PLN)	█	2 294 002	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	█	45 788	█
Koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków działających na szlak prostacyklinowy (PLN)	█	4 623	█
Koszty zdarzeń typu zachorowanie/zgon nie wymagające hospitalizacji (PLN)	█	436	█
Koszty hospitalizacji z powodu TNP (PLN)	█	4 673	█
Koszty związane z leczeniem TNP (PLN)	█	41 924	█
Średnia ilość lat w danej klasie FC			
FC II	█	2,07	█
FC III	█	4,46	█
FC IV	█	1,52	█
Przeżycie całkowite			
Mediana przeżycia (w latach)	█	6,00	█
Średnia przeżycia (w latach)	█	8,04	█
Efekty zdrowotne			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	█	6,3106	█
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	█	2,6060	█

Tabela 47. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (1000 symulacji)

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	Różnica
Kategoria kosztów – perspektywa NFZ bez RSS			
Koszty całkowite (łącznie) [PLN]	█	2 441 480	█
Koszty leków (PLN)	█	2 342 146	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	█	46 683	█
Koszty związane z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków działających na szlak prostacyklinowy (PLN)	█	4 668	█
Koszty zdarzeń typu zachorowanie/zgon nie wymagające hospitalizacji (PLN)	█	455	█
Koszty hospitalizacji z powodu TNP (PLN)	█	4 806	█
Koszty związane z leczeniem TNP (PLN)	█	42 722	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Parametr	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	Różnica
Średnia ilość lat w danej klasie FC			
FC II	■	2,25	■
FC III	■	4,44	■
FC IV	■	1,54	■
Przeżycie całkowite			
Mediana przeżycia (w latach)	■	6,25	■
Średnia przeżycia (w latach)	■	8,23	■
Efekty zdrowotne			
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	■	6,4509	■
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	■	2,6692	■

1.6. Wyniki analizy użyteczności kosztów: porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), będący podstawowym wynikiem analizy użyteczności kosztów, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Efekty zdrowotne zostały wyrażone w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

1.6.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 50-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

1.6.1.1. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 48. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA – z uwzględnieniem RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	2 333 634
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	2,75
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.6.1.2. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 49. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA – bez uwzględnienia RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ bez RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	2 381 094
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	2,81
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

1.6.1. Perspektywa społeczna

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej opisanych w podrozdziale 1.2.5.8. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 50-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 50. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej

Strategia leczenia	Perspektywa społeczna bez RSS		Perspektywa społeczna z RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA
Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	████████	2 384 124	████████	2 334 415
Koszty z perspektywy społecznej (PLN)	██████	27 126	██████	26 692
Łączne koszty [PLN]	████████	2 411 249	████████	2 361 107
Koszt inkrementalny [PLN]		████████		████████
Efekt [QALY]	███	2,81	███	2,75
Efekt inkrementalny [QALY]		███		███
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		████████		████████
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]	████████████████		████████████████	

Ze względu na brak różnic w przepływie pacjentów pomiędzy klasami funkcjonalnymi zgodnie z WHO dla obu porównywanych ramion modelu (SEL+PDE-5i+ERA oraz TRE+SIL+ERA) uwzględnienie perspektywy społecznej nie wpływa na zmianę w wydatkach inkrementalnych.

1.6.2. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Uptravi® przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności (147 024 PLN/ QALY).

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

1.6.2.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Poniziej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:	
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA				op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	██████████	2 333 634	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granica przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	██████████	2 333 269	██████████	1,87	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	██████████	2 333 269	██████████	3,62	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,88	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granica przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:	
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA				op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon -- SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
11.	HR zgonu --SEL vs placebo (dolną granicą przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
12.	HR zgonu --SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	██████████	2 333 269	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	██████████	3 144 874	██████████	3,44	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
14.	Minimalne dawkowanie TRE	██████████	1 826 464	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	██████████	2 581 134	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	██████████	1 983 816	██████████	2,25	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

1.6.2.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Ponizej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna
Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Prognowana cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA				
0.	Analiza podstawowa	■	2 381 094	■	2,81	■	■	■	■
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	2 384 124	■	2,81	■	■	■	■
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granica przedziału ufności)	■	2 384 124	■	2,81	■	■	■	■
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	2 384 124	■	2,81	■	■	■	■

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA				
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 384 124	█	1,92	█	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 384 124	█	3,71	█	█	█	█
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,95	█	█	█	█

Uptravi® (selektywny) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA				
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	██████████	2 384 124	██████████	2,68	██████████	██████████	██████████	██████████
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolną granicą przedziału ufności)	██████████	2 384 124	██████████	2,81	██████████	██████████	██████████	██████████
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	██████████	2 384 124	██████████	2,81	██████████	██████████	██████████	██████████
11.	HR zgonu - – SEL vs placebo (dolną granicą przedziału ufności)	██████████	2 384 124	██████████	2,81	██████████	██████████	██████████	██████████

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA				
12.	HR zgonu - – SEL vs placebo (górna granica przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	3 223 474	█	3,53	█	█	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	1 865 719	█	2,81	█	█	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	2 637 663	█	2,81	█	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Prognowana cena z bytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA				
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	2 033 267	█	2,30	█	█	█	█

1.6.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W kolejnych rozdziałach zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji (łącznie 5 000 symulacji indywidualnych x 1 000 iteracji PSA), dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej mediany oraz średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarą rozrzutu,
- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywej akceptowalności dla wariantu bez RSS; w związku z rozkładem otrzymanych w ramach PSA wartości współczynnika ICUR dla wariantu z RSS nie przedstawiono krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.6.3.1. Wyniki PSA: wariant z RSS

Ponizej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 53. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna	Interwencja dominująca	Komparator dominujący
Liczba iteracji z danym wynikiem	█	█	█	█
% iteracji	█	█	█	█

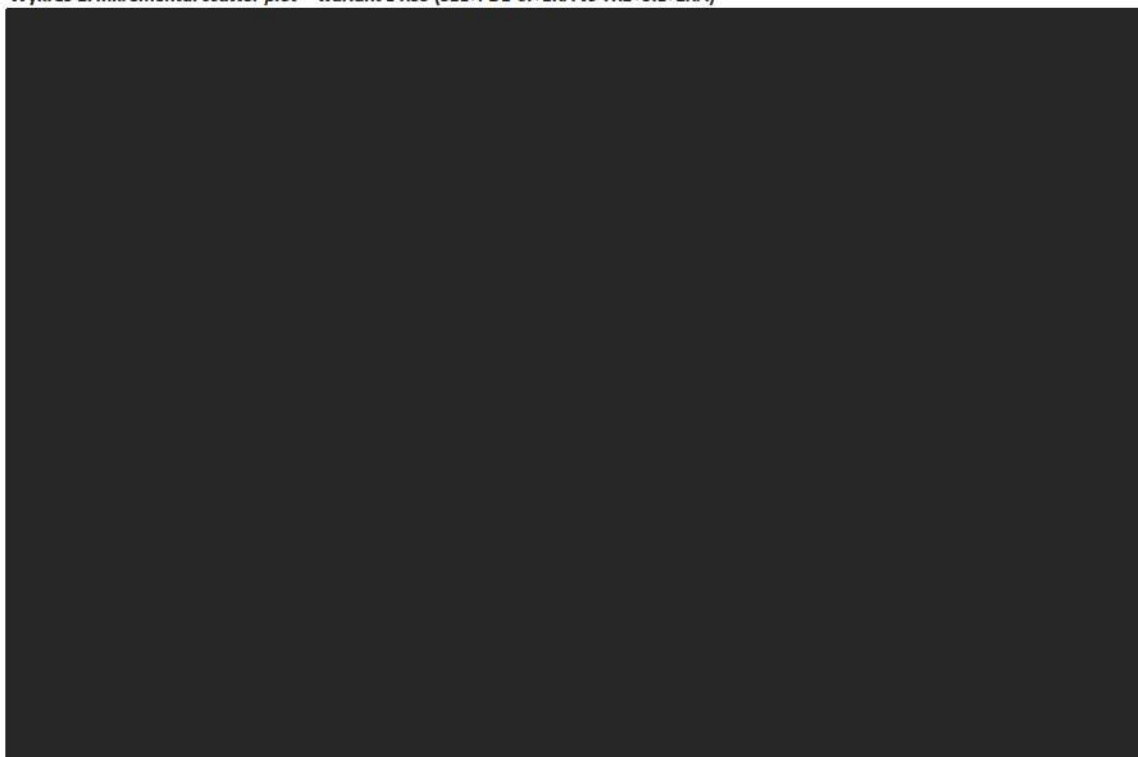
Tabela 54. Wyniki PSA – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Mediana	█	█
Średnia	█	█
MIN	█	█
MAX	█	█
1 kwartyl	█	█
3 kwartyl	█	█

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższym wykresie.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Wykres 1. Inkremental scatter plot – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)



1.6.3.2. Wyniki PSA: wariant bez RSS

Poniziej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 55. Statystyka dotycząca symulacji - wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna	Interwencja dominująca	Komparator dominujący
Liczba iteracji z danym wynikiem	█	█	█	█
% iteracji	█	█	█	█

Tabela 56. Wyniki PSA – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Mediana	█	█
Średnia	█	█
MIN	█	█
MAX	█	█
1 kwartyl	█	█
3 kwartyl	█	█

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższym wykresie.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Wykres 2. Incremental scatter plot – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)



Wykres 3. Krzywa akceptowalności – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)



Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

1.7. Wyniki analizy użyteczności kosztów: porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), będący podstawowym wynikiem analizy użyteczności kosztów, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Efekty zdrowotne zostały wyrażone w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 50-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

1.7.1.1. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA – z uwzględnieniem RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA
Koszt leczenia [PLN]		1 343 717
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		3,27
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]		

1.7.1.2. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 58. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA – bez uwzględnienia RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ bez RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ ERA
Koszt leczenia [PLN]		1 370 902
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		3,35
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]		

1.7.2. Perspektywa społeczna

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej opisanych w podrozdziale 1.2.5.8. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 50-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 59. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej

Strategia leczenia	Perspektywa społeczna bez RSS		Perspektywa społeczna z RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA
Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	██████	1 370 902	██████	1 344 127
Koszty z perspektywy społecznej (PLN)	██████	27 126	██████	26 736
Łączne koszty [PLN]	██████	1 398 028	██████	1 370 863
Koszt inkrementalny [PLN]		██████		██████
Efekt [QALY]	███	3,35	███	3,27
Efekt inkrementalny [QALY]		███		███
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		██████		██████
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]	████████████████████		████████████████████	

Ze względu na brak różnic w przepływie pacjentów pomiędzy klasami funkcjonalnymi zgodnie z WHO dla obu porównywanych ramion modelu (SEL+PDE-5i+ERA oraz ILO+SIL+ERA) uwzględnienie perspektywy społecznej nie wpływa na zmianę w wydatkach inkrementalnych.

1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Uptravi® przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności (147 024 PLN/ QALY).

1.7.3.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Ponizej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 60. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:	
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA				op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	██████████	1 343 717	██████████	2,23	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	██████████	1 343 717	██████████	4,31	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania ILO (dolna granica przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,37	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania ILO (górną granicą przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,17	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:	
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA				op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
11.	HR zgonu --SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
12.	HR zgonu --SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	██████████	1 343 717	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	██████████	1 883 444	██████████	4,08	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
14.	Minimalna liczba inhalacji ILO na dzień	██████████	1 230 365	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
15.	Maksymalna liczba inhalacji ILO na dzień	██████████	1 457 068	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	██████████	1 096 637	██████████	2,6895	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

1.7.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Ponizej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 61. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA				
0.	Analiza podstawowa	██████████	1 370 902	██████████	3,35	██████████	██████████	██████████	██████████
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	██████████	1 370 902	██████████	3,35	██████████	██████████	██████████	██████████

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA				
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 370 902	█	2,28	█	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 370 902	█	4,41	█	█	█	█
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania ILO (dolną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,45	█	█	█	█

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA				
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania ILO (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,25	█	█	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
11.	HR zgonu – SEL vs placebo (dolną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
12.	HR zgonu – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	1 920 223	█	4,19	█	█	█	█
14.	Minimalna liczba inhalacji ILO na dzień	█	1 254 956	█	3,35	█	█	█	█

Uptravi® (selektywny) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA				
15.	Maksymalna liczba inhalacji ILO na dzień	█	1 486 848	█	3,35	█	█	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	1 136 149	█	2,74	█	█	█	█

1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W kolejnych rozdziałach zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji (łącznie 5 000 symulacji indywidualnych x 1 000 iteracji PSA), dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej mediany oraz średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarą rozrzutu,
- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywej akceptowalności porównywanych schematów leczenia, która dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.7.4.1. Wyniki PSA: wariant z RSS

Ponizej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 62. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna	Interwencja dominująca	Komparator dominujący
Liczba iteracji z danym wynikiem	■	■	■	■
% iteracji	■	■	■	■

Tabela 63. Wyniki PSA – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Mediana	■	■
Średnia	■	■
MIN	■	■
MAX	■	■
1 kwartyl	■	■
3 kwartyl	■	■

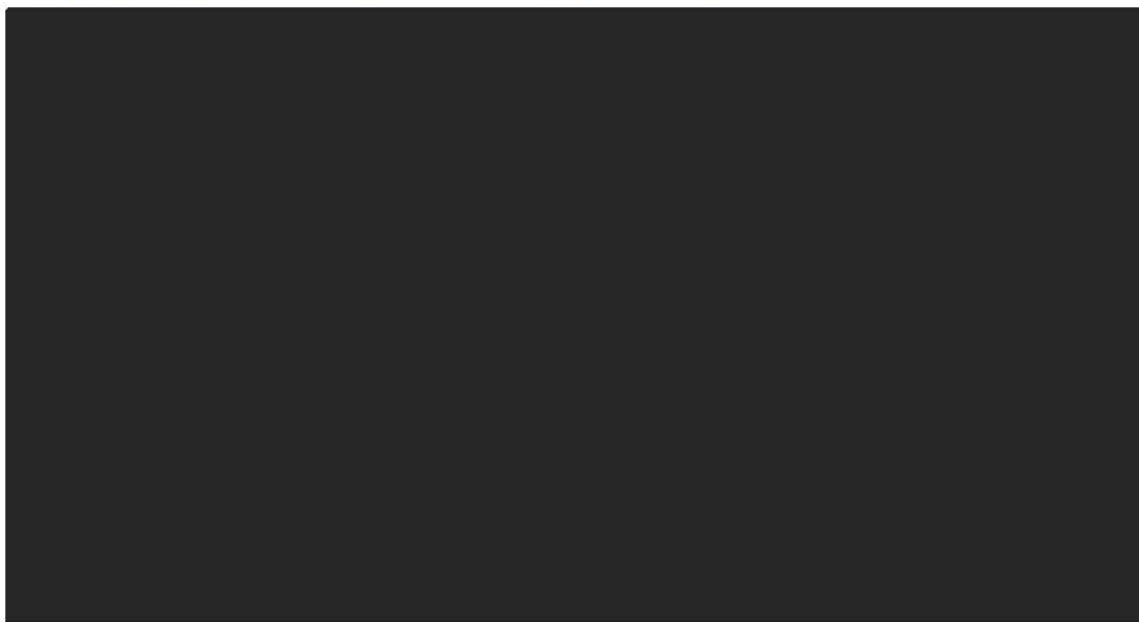
Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższym wykresie.

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Wykres 4. Inkremental scatter plot – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)



Wykres 5. Krzywa akceptowalności – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)



1.7.4.2. Wyniki PSA: wariant bez RSS

Ponizej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 64. Statystyka dotycząca symulacji - wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna	Interwencja dominująca	Komparator dominujący
Liczba iteracji z danym wynikiem	█	█	█	█
% iteracji	█	█	█	█

Tabela 65. Wyniki PSA – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Mediana	█	█
Średnia	█	█
MIN	█	█
MAX	█	█
1 kwartyl	█	█
3 kwartyl	█	█

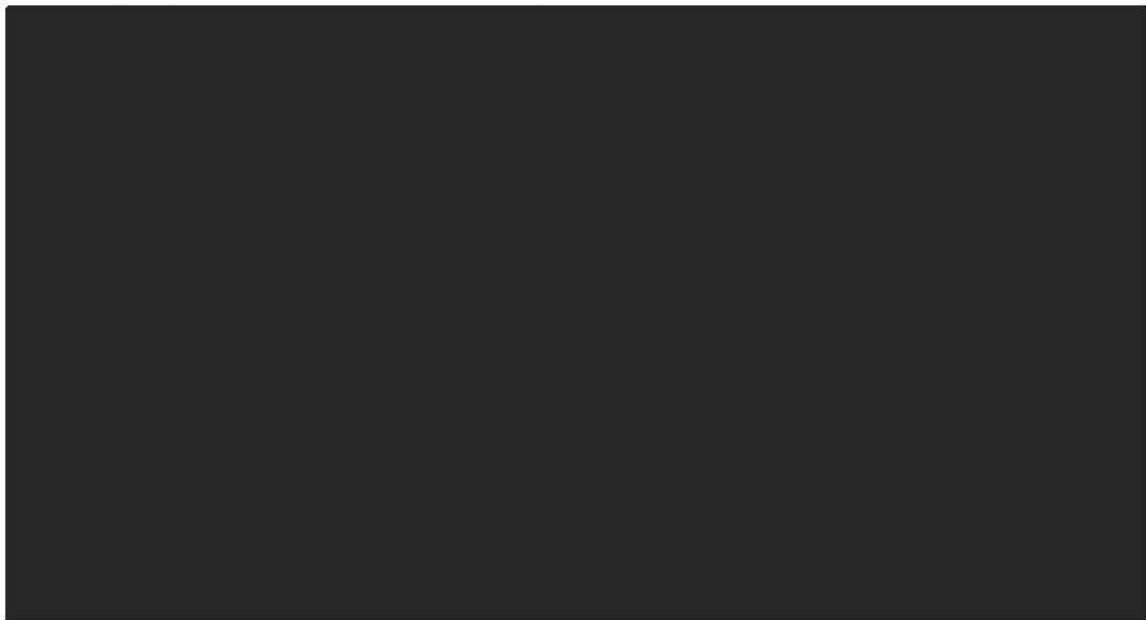
Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższym wykresie.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Wykres 6. Incremental scatter plot – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)



Wykres 7. Krzywa akceptowalności – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)



1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów: porównanie SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), będący podstawowym wynikiem analizy użyteczności kosztów, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Efekty zdrowotne zostały wyrażone w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 50-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

1.8.1.1. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 66. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC – z uwzględnieniem RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC
Koszt leczenia [PLN]		2 391 447
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		2,61
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]		

1.8.1.2. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 67. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC – bez uwzględnienia RSS

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ bez RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC
Koszt leczenia [PLN]		2 441 480
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		2,67
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]		

1.8.2. Perspektywa społeczna

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej opisanych w podrozdziale 1.2.5.8. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 50-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 68. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej

Strategia leczenia	Perspektywa społeczna bez RSS		Perspektywa społeczna z RSS	
	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC
Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	██████████	2 441 480	██████████	2 391 193
Koszty z perspektywy społecznej (PLN)	██████████	27 126	██████████	26 698
Łączne koszty [PLN]	██████████	2 468 605	██████████	2 417 891
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt [QALY]	██████████	2,67	██████████	2,61
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto leku Uptravi® [PLN]	████████████████████	████████████████████	████████████████████	████████████████████

Ze względu na brak różnic w przepływie pacjentów pomiędzy klasami funkcjonalnymi zgodnie z WHO dla obu porównywanych ramion modelu (SEL+PDE-5i+ERA oraz EPO+SIL+MAC) uwzględnienie perspektywy społecznej nie wpływa na zmianę w wydatkach inkrementalnych.

1.8.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Uptravi® przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności (147 024 PLN/ QALY).

1.8.3.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Poniziej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 69. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:	
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC				op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	██████████	2 391 447	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	██████████	2 391 240	██████████	1,77	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	██████████	2 391 240	██████████	3,44	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania EPO (dolna granica przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania EPO (górną granicą przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:	
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC C	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC				op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
11.	HR zgonu --SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,75	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
12.	HR zgonu --SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	██████████	2 391 240	██████████	2,47	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	██████████	3 285 205	██████████	3,27	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
14.	Minimalne dawkowanie EPO	██████████	2 036 410	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
15.	Maksymalne dawkowanie EPO	██████████	3 920 104	██████████	2,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	██████████	1 992 891	██████████	2,1328	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

1.8.3.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Ponizej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 70. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC				
0.	Analiza podstawowa	██████████	2 441 480	██████████	2,67	██████████	██████████	██████████	██████████

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC				
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	█	2 439 977	█	2,67	█	█	█	█
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█	█
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█	█
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC				
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 441 480	█	1,82	█	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 441 480	█	3,52	█	█	█	█
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania EPO (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania EPO (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█	█

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC				
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█	█
11.	HR zgonu -- SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,81	█	█	█	█
12.	HR zgonu -- SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,53	█	█	█	█

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/ QALY]	Progowa cena zbytu netto za opakowanie:
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC				
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	3 358 232	█	3,35	█	█	█	█
14.	Minimalne dawkowanie EPO	█	2 078 528	█	2,67	█	█	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie EPO	█	4 005 337	█	2,67	█	█	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	2 053 490	█	2,17	█	█	█	█

1.8.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W kolejnych rozdziałach zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji (łącznie 5 000 symulacji indywidualnych x 1 000 iteracji PSA), dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej mediany oraz średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarą rozrzutu,
- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywej akceptowalności dla wariantu bez RSS; w związku z rozkładem otrzymanych w ramach PSA wartości współczynnika ICUR dla wariantu z RSS nie przedstawiono krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.8.4.1. Wyniki PSA: wariant z RSS

Poniziej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 71. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

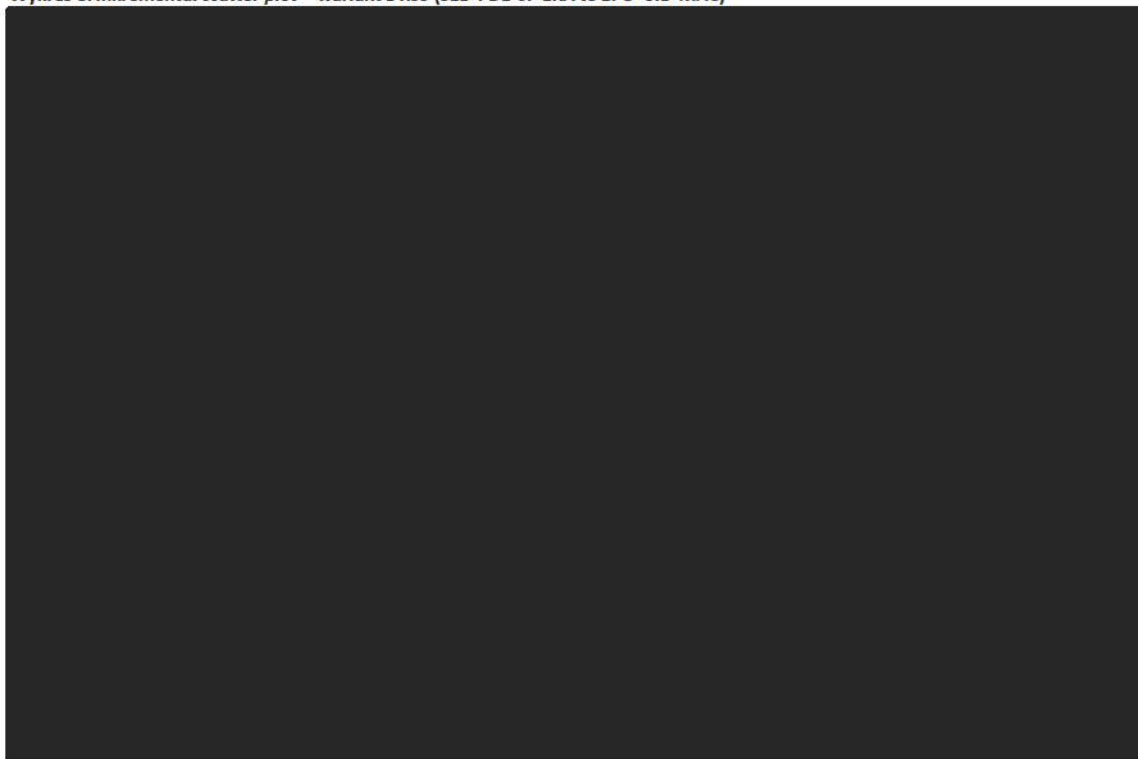
Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna	Interwencja dominująca	Komparator dominujący
Liczba iteracji z danym wynikiem	█	█	█	█
% iteracji	█	█	█	█

Tabela 72. Wyniki PSA – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Mediana	█	█
Średnia	█	█
MIN	█	█
MAX	█	█
1 kwartyl	█	█
3 kwartyl	█	█

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższym wykresie.

Wykres 8. Inkremental scatter plot – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)



1.8.4.2. Wyniki PSA: wariant bez RSS

Poniziej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 73. Statystyka dotycząca symulacji - wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Parametr	Interwencja tańsza i mniej efektywna	Interwencja droższa i bardziej efektywna	Interwencja dominująca	Komparator dominujący
Liczba iteracji z danym wynikiem	█	█	█	█
% iteracji	█	█	█	█

Tabela 74. Wyniki PSA – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Parametr	Koszt inkrementalny (PLN)	Efekt inkrementalny (QALY)
Mediana	█	█
Średnia	█	█
MIN	█	█
MAX	█	█
1 kwartył	█	█
3 kwartył	█	█

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższym wykresie.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Wykres 9. Incremental scatter plot – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)



Wykres 10. Krzywa akceptowalności – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)



1.9. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania seleksypagu w ramach terapii trójlekowej: seleksypag + inhibitor PDE-5i + ERA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową seleksypagu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne oraz medyczne serwisy internetowe:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej interwencji, zgodność populacji wskazanej we wniosku obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach oraz diagram prezentujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku 2.1.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedną pracę uwzględniającą ocenę ekonomiczną stosowania skojarzonej terapii trójlekowej: seleksypag + inhibitor PDE-5i+ antagonistą receptorów endoteliny: abstrakt konferencyjny Włodarczyk 2016 [74].

Publikacja Włodarczyk 2016 [74] to abstrakt konferencyjny, w którym zaprezentowano wyniki modelu korporacyjnego dla warunków szwedzkich. Biorąc pod uwagę rozbieżność podstawowych założeń i parametrów w porównaniu z bieżącym modelem (inny komparator, odmienna wartość stóp dyskontowych, wyniki przedstawione tylko dla perspektywy społecznej, brak informacji o koszcie jednostkowym seleksypagu i komparatora) przeprowadzenie wiarygodnej walidacji wyników analizy ekonomicznej w odniesieniu do rezultatów zaprezentowanych w abstrakcie Włodarczyk 2016 [74] nie było możliwe.

1.10. Walidacja modelu

Twórcy modelu decyzyjnego przeprowadzili jego walidację na dwa sposoby:

- Po pierwsze, kohorta pacjentów została zdefiniowana w taki sposób, aby odzwierciedlała próbę pacjentów z badania GRIPHON [61] pod względem wieku, płci, klas czynnościowych i terapii podstawowej (substancje czynne otrzymywane oprócz seleksypagu oraz na ramieniu placebo). Modelowane zdarzeń typu zachorowanie/zgon dla tej kohorty porównano z danymi zaobserwowanymi w badaniu GRIPHON;
- Po drugie, przeprowadzono porównanie z długoterminowymi danymi z rejestrów TNP, które wykraczają poza horyzont badania GRIPHON [61].

Walidacja modelu w odniesieniu do wyników randomizowanej próby klinicznej została przeprowadzona dla parametrów występujących w analizie podstawowej, z przyjęciem odsetków pacjentów w poszczególnych klasach czynnościowych oraz odsetków leczonych poszczególnymi terapiami podstawowymi odpowiadającym warunkom z badania GRIPHON [61]. Wynik walidacji, przedstawiony na poniższym wykresie, wskazuje, że

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

przewidywany w modelu czas do pierwszego zdarzenia typu zachorowanie/zgon dla ramienia seleksypagu jest spójny z oszacowaniami przeprowadzonymi na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z badania GRIPHON [61].

Rysunek 6. Odsetek pacjentów bez zdarzeń typu zachorowanie/zgon – walidacja modelu [9]



Na kolejnym wykresie zaprezentowano porównanie obserwowanej i modelowanej śmiertelności dla seleksypagu. Model przewiduje przeżycie pacjentów leczonych produktem leczniczym Uptravi® ściśle odzwierciedlając krzywą Kaplana – Meiera z badania GRIPHON.

Rysunek 7. Przeżycie całkowite – walidacja modelu [9]



W ramach porównania przeżycia przewidywanego w modelu z danymi długoterminowymi z rejestrów TNP analizowano dane z USA (REVEAL) i Wielkiej Brytanii.

W rejestrze REVEAL odnotowano przeżycie na poziomie 84,7%, 67,8%, 57,0% i 49,0% odpowiednio po 1 roku, 3, 5 i 7 latach u pacjentów zdiagnozowanych od listopada 2007. Zgodnie z danymi z publikacji Benza 2012 [5], 53,7% pacjentów początkowo było w FC III/IV oraz 40% pacjentów otrzymało leczenie skojarzone podczas okresu obserwacji.

W brytyjskim rejestrze Ling 2012 [36] zaobserwowano przeżycie po 1, 2, 3 i 5 roku wynoszące odpowiednio 92%, 84%, 73% i 61%. Spośród pacjentów 85% było w FC III/IV. 44% pacjentów było leczonych ERA, terapię skojarzoną otrzymywało 46% pacjentów a 3% chorych stosowało terapię trójlekową. Do tego rejestru trafiali tylko nowo zdiagnozowani pacjenci, co częściowo wyjaśnia nieco lepsze przeżycie w porównaniu z pacjentami z rejestru REVEAL.

W porównaniu modelowanego przeżycia z danymi z rejestrów wykorzystano kohortę pacjentów o podobnej charakterystyce dotyczącej FC i leczenia podstawowego jak w badaniu GRIPHON [61]. Kohorta mniej więcej odzwierciedla charakterystykę pacjentów zgłaszanych do dwóch rozpatrywanych rejestrów PAH. Poniższy wykres pokazuje że przeżycie przewidywane w modelu dla ramienia placebo (terapia podstawowa) jest zgodne z przeżyciem obserwowanym w rejestrach brytyjskim i REVEAL.

Rysunek 8. Porównanie danych z rejestrów PAH z przeżyciem przewidywanym przez model na podstawie populacji z badania GRIPHON [9]



1.11. Ograniczenia analizy

Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, to jest terapie skojarzone seleksypag + inhibitor PDE-5 + antagonist receptorów endoteliny oraz prostacyklina podawana parenteralnie (treprostynil lub iloprost lub epoprostenol) + inhibitor PDE-5 + antagonist receptorów endoteliny. Ze względu na brak, lub ograniczoną jakość dowodów naukowych po stronie komparatorów, zgodnie z wynikami analizy klinicznej [27], nie było możliwe także

przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z technologiami alternatywnymi.

Próby kliniczne oceniające skuteczność iloprostu, treprostynilu lub epoprostenolu w leczeniu TNP charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością w porównaniu z badaniem GRIPHON [61], w którym interwencją ocenianą była terapia skojarzona z udziałem seleksypagu, biorąc pod uwagę następujące czynniki:

- Krótki okres obserwacji pacjentów (vs 74 tygodnie w badaniu GRIPHON [61]),
- Przez większość okresu obserwacji iloprost lub treprostynil podawane były w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem,
- Parametry pierwszorzędnego punktu końcowego szacowano w oparciu o wyniki testu 6-minutowego marszu (brak lub ograniczona jakość wiarygodnych danych klinicznych informujących o progresji choroby).

Sytuacja opisana powyżej wynika z faktu, że do niedawna randomizowane badania kliniczne w TNP miały charakter krótkookresowy (typowy czas obserwacji pacjentów wynosił 12-16 tygodni), a pierwszorzędnym ocenianym punktem końcowym była zmiana wyników/wyniki testu 6MWD. Jednakże zalecenia określone podczas 4. oraz 5. Światowego Sympozjum TNP zmieniły paradygmat przeprowadzania badań RCT w TNP i obecnie powszechnie przyjmuje się, że oceniane być powinny długoterminowe wyniki prób klinicznych, w których badano istotne z klinicznego punktu widzenia punkty końcowe. [18]

Brak badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analiz porównawczych jest charakterystyczny dla chorób rzadkich, do których należy tętnicze nadciśnienie płucne. Niewielka liczebność populacji chorych uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazanie znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z uwagi na złożony i często wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji [8].

Z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych [27] w analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że skuteczność interwencji i komparatora jest identyczna, co oznacza, że prawdopodobieństwa zgonu, wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon oraz progresji choroby (przejście do FC IV WHO) są jednakowe dla interwencji i komparatora. Oznacza to, że liczba zyskanych lat życia dla terapii SEL+PDE-5i+ERA oraz technologii alternatywnych jest równa, zaś różnice w uzyskanych efektach zdrowotnych występują, gdy jako miara efektów zdrowotnych przyjęte zostaną lata życia skorygowane o jakość. W modelu założono, że podanie leku drogą inhalacji, ciągłego wlewu podskórnego oraz ciągłego wlewu dożylnego związane jest ze spadkiem jakości życia, podobnie jak wystąpienie działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Należy podkreślić, że powyżej opisane ograniczenie związane jest z jakością dowodów naukowych po stronie komparatorów, na które składają się terapie zarejestrowane i dopuszczone do refundacji w warunkach polskich w ramach programu lekowego, pomimo ograniczonych prób klinicznych, charakteryzujących się niską wiarygodnością. Jednocześnie dla ocenianej interwencji dostępne jest randomizowane badanie kliniczne o wysokiej wiarygodności (GRIPHON [61]) przeprowadzone na dużej populacji pacjentów i oceniające istotnie klinicznie punkty końcowe dla terapii z udziałem seleksypagu.

W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci stosujący treprostynil otrzymują go w formie ciągłego wlewu podskórnego (sc). W warunkach polskich dopuszczalne jest także podanie tej substancji w postaci ciągłego wlewu dożylnego (iv), podobnie jak epoprostenolu. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę przyjęte w modelu założenie, iż skuteczność wszystkich rozpatrywanych substancji jest identyczna, a także sposób kalkulacji kosztu jednostkowego treprostynilu (w analizie przyjęto średni koszt ważony wielkością sprzedaży poszczególnych zrefundowanych opakowań produktu Remodulin na podstawie danych DGL

NFZ, które nie różnicują sprzedanych opakowań ze względu na drogę podania substancji czynnej), parametry związane z powyższymi obszarami są jednakowe dla treprostynilu sc i iv. Czynnikiem wpływającym na potencjalną zmianę wyników związaną z wprowadzeniem treprostynilu iv do modelu jest większy spadek użyteczności w przypadku ciągłego wlewu dożylnego, niż przyjęty dla wlewu podskórnego (0,362 vs 0,240).

Uwzględnienie w analizie chorych otrzymujących treprostynil iv wiązałoby się z obniżeniem efektu zdrowotnego na ramieniu komparatora, zatem przyjęcie w analizie wyłącznie podskórnej drogi podania treprostynilu jest założeniem o charakterze konserwatywnym (na korzyść komparatora).

1.12. Dyskusja i wnioski

W celu oceny opłacalności leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego trójlekową terapią skojarzoną z udziałem seleksypagu wykorzystano otrzymany od Wnioskodawcy, model korporacyjny *Cost-Effectiveness Model for Upravi (Selexipag) in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)*, w którym w celu wyznaczenia oczekiwanych średnich kosztów wykorzystano metodę mikrosymulacji (symulacji indywidualnych). Model generuje kohortę pacjentów, a następnie przeprowadza próby symulujące przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną na starcie charakterystyką wyjściową dla ramienia interwencji i komparatora.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że przy uwzględnieniu wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, stosowanie trójlekowej terapii skojarzonej SEL+PDE-5i+ERA w porównaniu z komparatorami, tj. schematami obecnie stosowanymi w programach lekowych:

1. jest leczeniem tańszym oraz bardziej skutecznym w stosunku do schematów:
 - treprostynil+sildenafil+antagonista receptorów endoteliny (TRE+SIL+ERA),
 - epoprostenol+sildenafil+ macytentan (EPO+SIL+MAC),
2. jest leczeniem bardziej kosztowym oraz bardziej skutecznym w stosunku do schematu:
 - iloprost+sildenafil+antagonista receptorów endoteliny (ILO+SIL+ERA), przy czym terapia z udziałem seleksypagu jest efektywna kosztowo.

Osiągnięcie lepszego efektu klinicznego, wyrażone poprzez większą liczbę zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) na ramieniu interwencji, związane jest z obniżeniem jakości życia występującej u chorych leczonych parenteralnymi prostacyklinami podawanymi w formie inhalacji (iloprost), ciągłej infuzji podskórnej (treprostynil), bądź ciągłego wlewu dożylnego (epoprostenol), podczas gdy terapia skojarzona z udziałem seleksypagu, sildenafilu oraz antagonisty receptorów endoteliny obejmuje wyłącznie substancje stosowane drogą doustną.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości potwierdzają konkluzje płynące z analizy podstawowej. ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (z uwzględnieniem RSS) również potwierdzają konkluzje płynące z analizy podstawowej. ■■■■■

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

Również wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (z uwzględnieniem RSS) wskazują na opłacalność stosowania terapii SEL+PDE-5i+ERA

Analiza całkowitych wartości kosztów w podziale na poszczególne kategorie wykazała, iż ponad 95% kosztów całkowitych dla obu ramion modelu związane jest z wydatkami ponoszonymi na substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego (dodatkowo w ramach tej kategorii uwzględniono także koszty wymiany cewnika permanentnego w przypadku terapii epoprostenolem, jednak w stosunku do kwoty całkowitej jest to składnik pomijalny).

Z pozostałych kategorii kosztów jedynie dla kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów związanych z rozpoczęciem leczenia i dostosowywaniem wielkości dawek poszczególnych substancji uzyskano odmienne wartości całkowite dla ramion interwencji i komparatora. Koszty hospitalizacji związanej z wystąpieniem zdarzeń typu zachorowanie/zgon, koszty leczenia zdarzeń typu zachorowanie nie wymagających hospitalizacji, koszty związane ze standardową opieką nad pacjentem z TNP, a także dodatkowe koszty rozpatrywane przy przyjęciu perspektywy społecznej mają charakter nieróżniący, co jest związane z przyjęciem założenia o jednakowej skuteczności interwencji i komparatora.

Przyjęcie założenia o jednakowej skuteczności interwencji i komparatorów spowodowało również uzyskanie jednakowych wyników zdrowotnych dla obu ramion modelu dla parametrów opisujących zyskane lata życia: mediana oraz średnie przeżycie całkowite oraz średnia liczba lat w poszczególnych stanach modelu. Jest to jednak założenie o charakterze konserwatywnym, na co wskazuje porównanie dostępnych dowodów naukowych dla interwencji i komparatora.

Włączone do analizy klinicznej badanie RCT GRIPHON [61] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo seleksypagu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego i będące jednocześnie podstawowym źródłem danych modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, jest największym randomizowanym badaniem klinicznym, jakie kiedykolwiek przeprowadzono w TNP, będąc jednocześnie pierwszym długoterminowym badaniem RCT oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo substancji ukierunkowanych na szlak prostacyklinowy (ze średnim okresem leczenia wynoszącym 70,7 tygodnia na ramieniu seleksypagu). Badanie wykazało długoterminową, klinicznie istotną poprawę wyników leczenia pacjentów, którzy otrzymywali terapię z udziałem seleksypagu. Ponadto GRIPHON [61] jest jedyną próbą kliniczną, która wykazała poprawę osiągniętych efektów zdrowotnych dla terapii skojarzonej złożonej z trzech leków oddziałujących na różne szlaki wpływające na TNP, jak również jest jedynym badaniem dla substancji działającej na szlak prostacyklinowy, w którym analizowano preferowany pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący wystąpienie zdarzeń typu zachorowanie/zgon i mający istotny związek z wynikami zdrowotnymi pacjentów w dłuższym okresie czasu (w przeciwieństwie do punktów końcowych będących surogatami, takich jak test 6-minutowego marszu).

Wyniki badania GRIPHON jednoznacznie wskazują na przewagę seleksypagu podawanego wraz z terapią podstawową nad terapią podstawową (grupa placebo w próbie klinicznej) w ocenie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego. Seleksypag wykazuje znaczącą redukcję ryzyka odnośnie czasu do wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon w porównaniu do placebo u chorych z TNP. Podobny efekt terapeutyczny uzyskano w odniesieniu do badanych podgrup pacjentów względem wieku, etiologii TNP, wyjściowego statusu FC WHO oraz wyjściowo stosowanej terapii TNP.

Należy podkreślić, że przed opublikowaniem badania GRIPHON nie było żadnych dowodów z badań RCT na ocenianą w długim okresie czasu skuteczność terapii skojarzonej skierowanej na ścieżkę PGI₂, zatem wyniki badania GRIPHON dostarczyły unikatowych i oczekiwanych danych przedstawiających korzyści doustnej terapii seleksypagiem w skojarzeniu z ERA i PDE-5i u pacjentów z TNP.

W odniesieniu do alternatywnych terapii tj. treprostynil+sildenafil+antagonista receptorów endoteliny, iloprost+sildenafil+antagonista receptorów endoteliny, epoprostenol+sildenafil+ macytentan obecnie brak jest randomizowanych badań klinicznych, a więc dowodów naukowych o podobnej wiarygodności jak w przypadku seleksypagu. Zatem ocenę dla potencjalnych komparatorów można oprzeć jedynie o wyniki badań prospektywnych bez grupy kontrolnej lub retrospektywnych w większości obejmujących bardzo niską liczbę badanych.

Należy zauważyć, że ze względu na drogę podania seleksypagu stosowanie terapii trójlekowej SEL+ERA+PDE-5i pozwoli uniknąć lub oddalić w czasie rozpoczęcie leczenia, w którym jedna z części składowych podawana jest w formie iniekcji podskórnej, ciągłej iniekcji dożylniej, bądź inhalacji, co zdecydowanie poprawi komfort leczenia pacjenta.

Terapia prostacyklinami wiąże się z poważnymi ograniczeniami związanymi głównie z drogą podania leków. Zastąpienie prostacyklin przez selektywnego agonistę receptora prostacykliny IP podawanego doustnie pozwoliłoby uniknąć niedogodności występujących podczas leczenia treprostynilem, iloprostem bądź epoprostenolem.

Iloprost stosowany w inhalacjach jest kłopotliwą, a nawet uciążliwą i niechętnie wybieraną przez pacjenta terapią, gdyż wymaga przyjęcia średnio 6-9 dawek na dobę (w praktyce są to 15 minutowe lub dłuższe inhalacje, gdyż pacjenci z upośledzoną funkcją płuc wykonują je wolniej, często potrzebując przerw), co może prowadzić do braku *compliance* [11]. Dodatkowo pacjent (lub opiekun) musi poświęcić czas na przygotowanie nebulizatora do inhalacji oraz utrzymanie urządzenia w czystości (w tym usunięcie nieużytych podczas inhalacji pozostałości roztworu leku Ventavis w nebulizatorze oraz jego wyczyszczenie) [73]. Nie da się porównać stosowania wziewnych leków typu Ventavis z inhalatorami stosowanymi na przykład w leczeniu astmy czy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zarówno proces inhalacyjny, jak również czyszczenie nebulizatora wymagają więcej czasu i dyscypliny niż inne typy wziewnych leków.

Treprostynil jest podawany w postaci ciągłego (24 godziny na dobę) wlewu podskórnego za pomocą pompy napędzanej baterią, która jest podłączona drenem do wkłucia (rodzaju wenflonu) umieszczonego w skórze. Wokół miejsca wkłucia mogą się pojawić zaczerwienienie, swędzenie, bolesność, stan zapalny lub obrzęk o różnym stopniu nasilenia. Występują one zwykle w ciągu pierwszych dni po założeniu wkłucia, dlatego zazwyczaj jest ono zmieniane nie częściej niż co 3-4 tygodnie [24]. Na obniżenie jakości życia pacjentów, oprócz samego sposobu podania substancji, wpływają najczęściej wystąpienie znacznej bolesności oraz pojawianie się infekcji w miejscu wkłucia. W przypadku podania podskórnego treprostynilu występuje znaczna różnica dla pompy wykorzystywanej w ciągłej infuzji podskórnej w porównaniu z pompami stosowanymi w innych jednostkach chorobowych (na przykład standardowa pompa insulinowa). Ból w miejscu wkłucia występuje częściej niż podczas ciągłej iniekcji insuliny, ponieważ co kilka tygodni należy zmieniać miejsce wkłucia, a początek iniekcji powoduje ból w tkance podskórnej. Dodatkowo, jeżeli zaistnieje problem z pompą lub cewnikiem zakłócający przepływ leku, to pacjenci muszą mieć możliwość dotarcia do szpitala w ciągu maksymalnie 30 minut.

Rozważając ciągłą infuzję leków dożylnych (epoprostenol, treprostynil) należy zwrócić uwagę, że tylko w nielicznych chorobach konieczna jest ciągła infuzja przez cewnik centralny i niewiele jest leków podawanych w ten sposób. Ponadto, podobnie jak w przypadku infuzji podskórnej, jeżeli zaistnieje problem z pompą lub cewnikiem zakłócający przepływ leku, to pacjenci muszą mieć możliwość dotarcia do szpitala w ciągu maksymalnie 30 minut. Istnieje również istotne ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji (zakażenia związane z obecnością cewnika centralnego, szerzące się z prądem krwi, w tym posocznica). Dodatkowym obciążeniem dla pacjentów otrzymujących wlew dożylny jest konieczność przygotowania kasety zawierającej lek i dołączanej pompy infuzyjnej (codziennie, czas trwania średnio 10 minut), a dla pacjentów z wlewem podskórnym wymiana strzykawki zawierającej lek i dołączanej do pompy (co trzy dni, czas trwania średnio 10 minut).

Konieczność ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej związana z użyciem pompy, może prowadzić do dużego obciążenia dla pacjentów i opiekunów, powodując niedogodności w codziennym życiu, które skutkują spadkiem

jakości życia, negatywnym postrzeganiem własnego ciała przez pacjentów oraz brakiem poczucia intymności [21,56].

Zgodnie z wynikami badania klinicznego, w którym analizowano dane obejmujące 446 pacjentów z USA, Niemiec, Włoch oraz Wielkiej Brytanii, jedynie 4,7% chorych otrzymywało leczenie skojarzone z udziałem dożyłnej prostacykliny (mimo, iż 46,2% osób zostało zakwalifikowanych do III lub IV klasy czynnościowej WHO). Autorzy publikacji zwracają uwagę na potrzebę innowacyjnych terapii skojarzonych, z uwagi na rosnące obciążenie związane z PAH ze wzrostem zaawansowania choroby, mimo dostępnych terapii [64]. Zarówno powyższe wyniki, jak i dane z rejestru REVEAL potwierdzają fakt, że terapia z użyciem prostacyklin jest niewystarczająco stosowana, co jest związane z formą administracji leków i występowaniem ciężkich działań niepożądanych typowych dla prostacyklin [42].

W świetle wyzwani i złożoności terapii pozajelitowej, która ze względu na krótki czas życia stosowanych związków jest stosowana w sposób ciągły, terapia prostanoidami jest zarezerwowana do leczenia najbardziej zaawansowanych postaci TNP. Pacjenci, u których konieczne jest stosowanie terapii pozajelitowej we wlewie ciągłym, często skazani są na wiele wyrzeczeń i ograniczeń, które wpływają negatywnie na ich codzienne aktywności i uniemożliwiają prowadzenie dawnego, „normalnego trybu życia”. Chorzy Ci zmuszeni są do dostosowania się do zupełnie nowej rzeczywistości, w której nadrzędną pozycję zajmuje ciągła aplikacja leku. Ponadto skomplikowane systemy do podawania leku, jak i towarzyszące terapii prostanoidowej ciężkie działania niepożądane często są przyczyną przerywania terapii przez pacjentów m.in. wskutek problemów mechanicznych i stanowią poważne ograniczenie jej aplikacji [63,15].

Przewagą seleksypagu nad prostacyklinami jest doustna droga podania leku, a dzięki długiemu okresowi półtrwania jego metabolitu wynoszącego między 9,4 h a 12,6 h jest on podawany zaledwie dwa razy na dobę [16, 63]. Jest to istotne w kontekście efektywności danej terapii, która jest tym wyższa, im wyższy *compliance* u pacjentów stosujących leczenie. W przypadku alternatywnych opcji terapeutycznych droga administracji leku wpływa negatywnie na zachowanie *compliance*, a więc i pośrednio na skuteczność terapii oraz na profil bezpieczeństwa. Ponadto struktura chemiczna seleksypagu jest odmienna w porównaniu do prostacyklin i ich analogów (nie zawiera typowego dla analogów prostacyklin pierścienia cyklopentanu), dzięki czemu jego farmakokinetyka i farmakologia molekularna jest korzystniejsza niż w przypadku prostacykliny i jej analogów umożliwiając w ten sposób zastosowanie doustnej dawki dwa razy na dobę z wysoką aktywacją docelowego receptora IP bez możliwości tachyfilaksji [34]. Tachyfilaksja w przypadku prostacyklin, czyli występowanie szybkiej utraty wrażliwości na lek podczas jego częstego podawania, powoduje konieczność podnoszenia jego dawki w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie, co z kolei wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych (zwłaszcza miejscowych i skórnych dla podania podskórnego), a ponad wszystko powoduje wzrost kosztu terapii dla każdego pacjenta. W próbach klinicznych średnia dawka treprostynilu podawana pacjentom po 12 miesiącach wynosiła 26 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach 36 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach 42 ng/kg mc./min [53].

Doustna droga podania seleksypagu stanowi także mniejsze obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej, w porównaniu do prostacyklin podawanych w postaci wlewów ciągłych, które angażują dodatkowe zasoby związane z koniecznością hospitalizacji przy rozpoczęciu leczenia oraz leczeniem ciężkich działań niepożądanych, związanych z drogą podania leków. Dodatkowo, jeżeli zaistnieje problem z pompą lub cewnikiem zakłócający przepływ leku, to pacjenci muszą mieć możliwość dotarcia do szpitala w ciągu maksymalnie 30 minut. Istnieje zatem konieczność zapewnienia możliwości ciągłej opieki lekarskiej w szpitalach prowadzących omawiane leczenie.

Wobec powyższych ograniczeń, doustne podanie seleksypagu naśladującego działanie prostacykliny jest istotnym ułatwieniem dla pacjenta w utrzymaniu *compliance*.

Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, których stan choroby, pomimo leczenia z zastosowaniem wcześniejszej terapii nie ulega poprawie i pozostają w FC III WHO lub ulega pogorszeniu do FC III WHO, stanowią szczególną grupę chorych, dla których doustna terapia trójlekowa SEL+ PDE-5i+ERA byłaby szansą na uzyskanie poprawy i kontroli objawów TNP oraz opóźnienie czasu do wystąpienia progresji choroby.

Podsumowując, zarówno przytoczone informacje odnośnie farmakoterapii stosowanej w obecnej praktyce klinicznej w Polsce, jak i dane dotyczące niedostatecznego stosowania terapii pozajelitowej prostacyklinami u pacjentów z zaawansowaną postacią TNP, wskazują, że wnioskowana terapia trójlekowa (SEL+PDE-5i+ERA) stanowi obiecującą, ze względu na możliwość odsunięcia w czasie terapii prostacyklinami oraz wygodną w zastosowaniu opcję terapeutyczną, która nie niesie ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem prostacyklin stosowanych pozajelitowo, a także może przyczynić się do efektywniejszego *compliance* w porównaniu do prostacyklin stosowanych w formie inhalacji. Rozważając terapię skojarzoną seleksypag + antagonistę receptorów endoteliny + inhibitor fosfodiesterazy typu 5, należy podkreślić także, że jej skuteczność kliniczna została potwierdzona w randomizowanym badaniu klinicznym GRIPHON, podczas gdy obecnie stosowane w warunkach polskich technologie alternatywne nie posiadają równie wiarygodnych dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej. Próba kliniczna GRIPHON jest największym badaniem klinicznym przeprowadzonym w TNP i obejmowała 1156 pacjentów poddanych obserwacji w okresie nawet do 4,5 roku.

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność seleksypagu została udowodniona w ramach jedynej próby klinicznej, która wykazała poprawę osiągniętych efektów zdrowotnych dla terapii skojarzonej złożonej z trzech leków oddziałujących na różne szlaki wpływające na tętnicze nadciśnienie płucne. Ze względu na doustną drogę podania seleksypagu stosowanie terapii trójlekowej SEL+ERA+PDE-5i pozwoli uniknąć lub oddalić w czasie rozpoczęcie leczenia, w którym jedna z części składowych podawana jest w formie iniekcji podskórnej, ciągłej iniekcji dożylniej, bądź inhalacji, co zdecydowanie poprawi komfort leczenia pacjenta.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej seleksypag + inhibitor PDE-5+ antagonist receptorów endoteliny u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data wyszukiwania: 07.08.2019r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Selexipag	1
2.	Uptravi	0
3.	selexipag OR uptravi	1

Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data wyszukiwania: 10.09.2019r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "selexipag" [Supplementary Concept]	74
2.	Search selexipag	123
3.	Search uptravi	123
4.	Search ns304	0
5.	Search "ns-304"	13
6.	Search "ns 304"	13
7.	Search "act 293987"	7
8.	Search "act-293987"	7
9.	Search act293987	123
10.	Search "2-(4-((5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino)butoxy)-n-(methylsulfonyl)acetamide"	6
11.	Search "2 [4 [(5, 6 diphenyl 2 pyrazinyl) (1 methylethyl) amino] butoxy] n (methylsulfonyl) acetamide"	0
12.	Search "2 [4 [(5, 6 diphenyl 2 pyrazinyl) (isopropyl) amino] butoxy] n (methanesulfonyl) acetamide"	0
13.	Search "2 [4 [(5, 6 diphenylpyrazin 2 yl) (isopropyl) amino] butoxy] n (methylsulfonyl) acetamide"	6
14.	Search "2 [4 [(5, 6 diphenylpyrazin 2 yl) (propan 2 yl) amino] butoxy] n (methanesulfonyl) acetamide"	0
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	127
16.	Search "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	34602
17.	Search "pulmonary hypertension"	47814
18.	Search "pulmonary arterial hypertension"	11117
19.	Search "pulmonary arterial hypertensions"	14
20.	Search "pulmonary hypertensions"	16
21.	Search "hypertensive pulmonary vascular disease"	73
22.	Search "lung arterial hypertension"	24404
23.	Search "lung artery hypertension"	7894
24.	Search "lung hypertension"	32

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
25.	Search "pulmonary artery hypertension"	1295
26.	Search "pulmonary fixed hypertension"	400
27.	Search "pulmonary hypertensive disease"	31
28.	Search "pulmonary hypertensive diseases"	24
29.	Search "pulmonary hypertensive disorder"	68225
30.	Search "pulmonary hypertensive disorders"	44
31.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	68621
32.	#15 AND #31	102

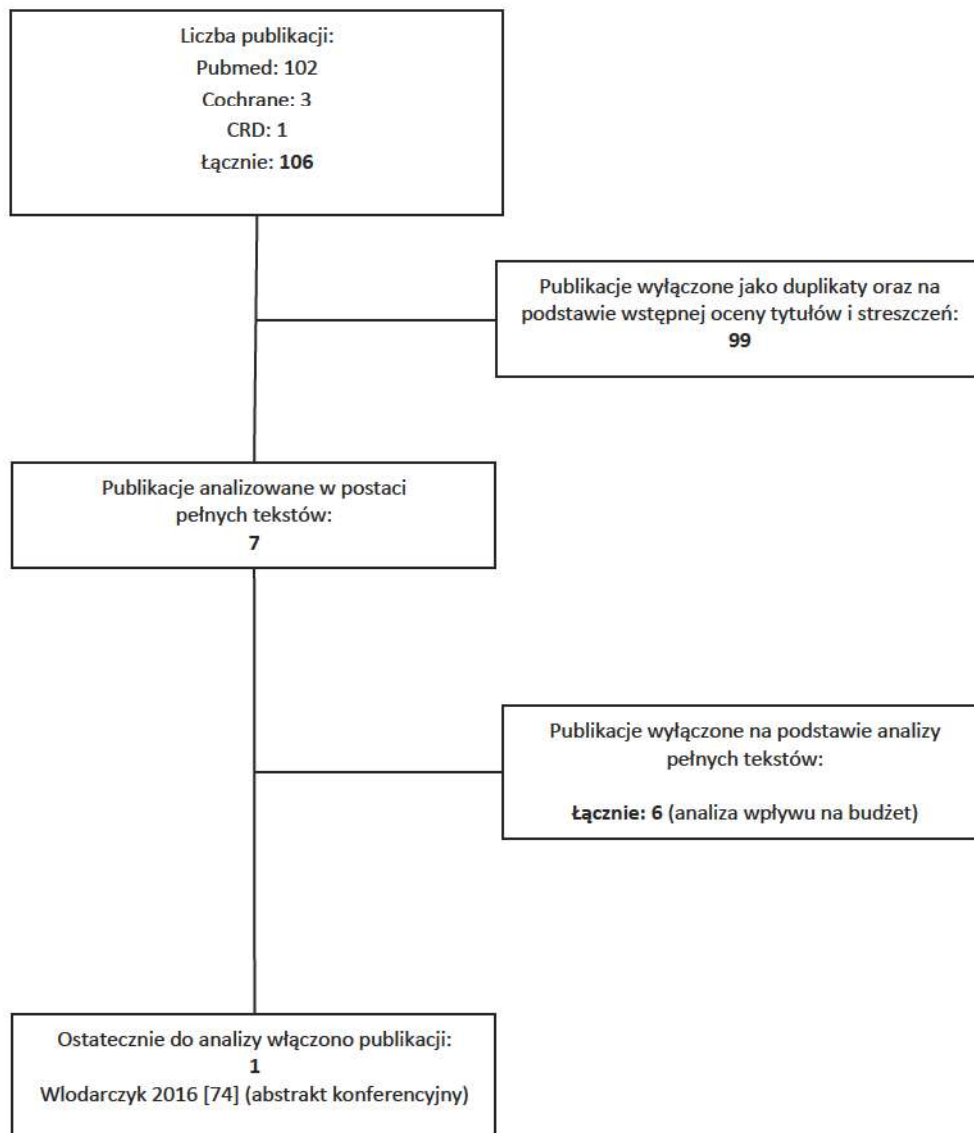
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 07.08.2019r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	selexipag	86
2.	Uptravi	3
3.	ns-304	4
4.	ns 304	235
5.	act 293987	11
6.	act-293987	11
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	320
8.	cost	56174
9.	#7 AND #8	83
10.	#9 limits clinical trials	3

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 78. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Publikacja	Włodarczyk 2016 [74] (abstrakt konferencyjny)
Interwencje	1. Seleksypag+PDE-5i+ERA 2. Iloprost+PDE-5i+ERA
Populacja	Zgodna z populacją występującą w randomizowanym badaniu III fazy
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów
Sposób modelowania	Mikrosymulacje
Horyzont długość cyklu	Dożywotni 3 miesiące
Dyskontowanie	3% koszty i efekty zdrowotne
Kraj	Szwecja
Perspektywa	Społeczna
Wyniki i wnioski	ICUR = 37 350 SEK/QALY PSA: dla progu opłacalności 500 000 SEK/QALY prawdopodobieństwo, że interwencja jest kosztowo-efektywna wynosi 77,4% Seleksypag jest interwencją kosztowo-efektywną w porównaniu do iloprostu, jako element terapii sekwencyjnej w grupie pacjentów otrzymujących PDE-5i oraz ERA w warunkach szwedzkich.

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach. Wyszukiwanie było aktualizacją wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej opublikowanej na stronach internetowych AOTMiT *Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem – z dnia 2014.09.05.* (do publikacji zidentyfikowanych w poprzednim wyszukiwaniu dodano odnalezione w wyszukiwaniu bieżącym).

Tabela 79. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 7.08.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search (Pulmonary arterial hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, 1, With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia OR Pph1 With Hht OR Pulmonary Hypertension, Primary, 1 OR Idiopathic pulmonary arterial hypertension OR Idiopathic pulmonary hypertension OR Primary pulmonary hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, Fenfluramine-Associated OR Familial primary pulmonary hypertension OR Pulmonary Hypertension, Primary, Dexfenfluramine-Associated) Filters: Publication date from 2014/09/05	6 804
2.	Search (((utility OR utilities OR utility* OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")))	248 298
3	Search #1 AND #2	135
4	Search #1 AND #2 Filters: Other Animals	14
5	Search #3 NOT #4	121

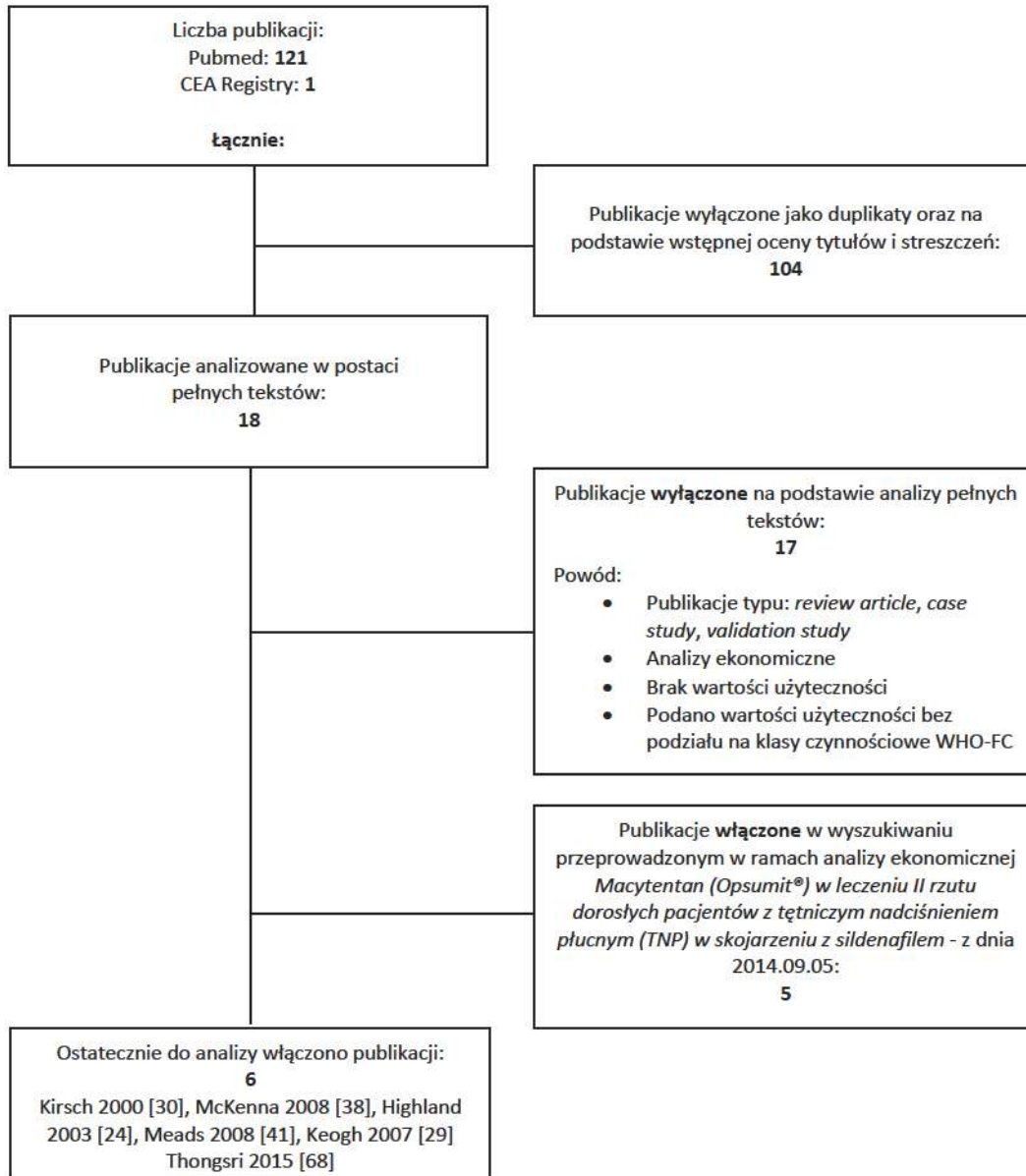
Tabela 80. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (wyszukiwanie zakończone 07.08.2019r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Pulmonary arterial hypertension	5
2.	#1 from 2014	1

2.2.1. Diagramy wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM)



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości użyteczności dla stanów WHO-FC II-IV raportowane w odnalezionych publikacjach.

Tabela 81. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy

Nazwa publikacji	Populacja	Metoda pomiaru jakości życia	Użyteczność w stanie WHO-FC II	Użyteczność w stanie WHO-FC III	Użyteczność w stanie WHO-FC IV
Keogh 2007 [29]	Pacjenci z PAH	SF-36 (Short Form 36)	0,67 (+/- 0,10)	0,60 (+/- 0,10)	0,52 (+/- 0,09)
Highland 2003 [24]	Pacjenci z PAH	Konsensus kliniczny przy zastosowaniu EQ-5D	0,63-0,75 (alternatywnie 0,69-0,81)	0,18-0,27 (alternatywnie 0,26-0,35)	0,00 (alternatywnie 0,10)
Kirsch 2000 [30]	Populacja pacjentów z niewydolnością serca (Wielka Brytania)	TTO (Time trade-off) - 10 letnie TTO (Time trade-off) - 2 letnie	0,78 (0,24) 0,77 (0,18)	0,55 (0,36) 0,51 (0,35)	0,37 (0,41) 0,28 (0,40)
McKenna 2008 [38]	Pacjenci z PH	CAMPOR (The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) przy zastosowaniu metody TTO	0,66 (0,29) model z efektem zmiennym 0,70(0,24) model z efektem stałym	0,45 (0,24) model z efektem zmiennym 0,48 (0,24) model z efektem stałym	brak
		EQ-5D	0,69 (0,24)	0,59(0,24)	brak
		SF-6D	0,67(0,10)	0,60(0,10)	brak
Meads 2008 [41]	Pacjenci z PH	CAMPOR (The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review)	0,71 (0,26)	0,46 (0,26)	0,30 (0,18)
Thongsri 2016 [68]	Pacjenci z PAH CHD (populacja tajlandzka)	EQ-5D	0,67	0,67	0

2.3.Strategie wyszukiwania użyteczności: spadek jakości życia związany z drogą podania leków

W poniższy tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności wraz z datą zakończenia wyszukiwania w bazie PubMed.

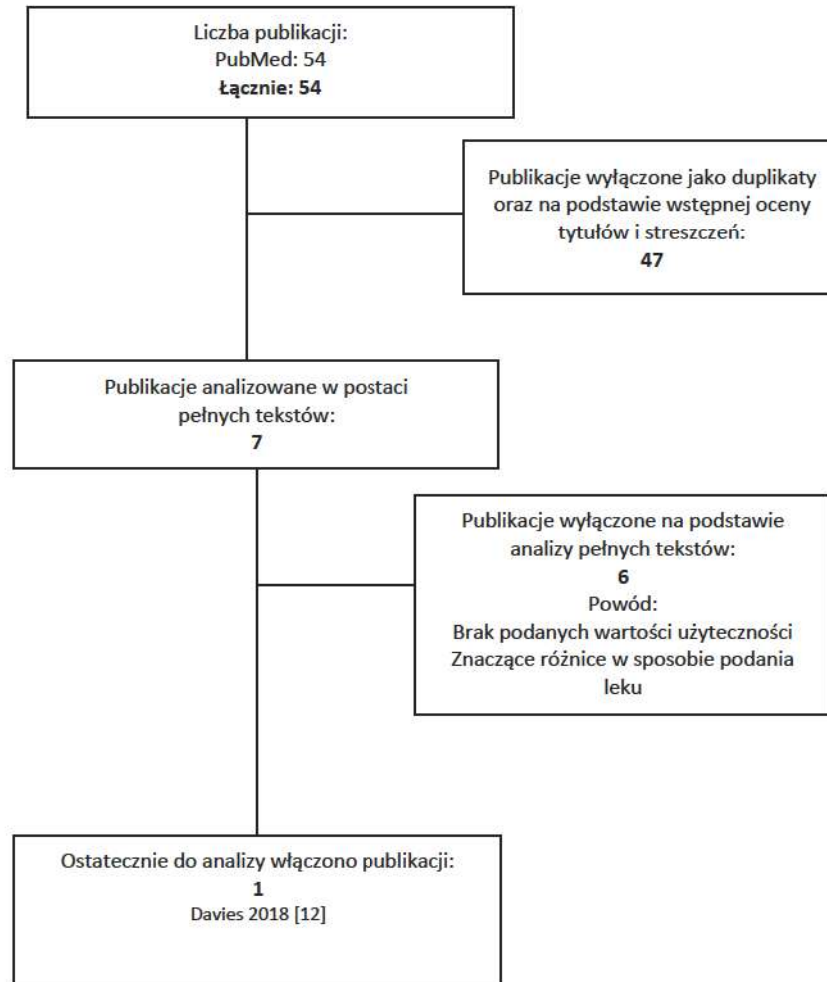
Tabela 82. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 8.08.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"administration mode" or "mode of administration" or "administration route"	3 523
2.	Utility[tiab] or utilities[tiab] or Utilit*[tiab] or disutility[tiab] or disutilities[tiab] or "Quality-Adjusted Life Years"[tiab]	197 308
3.	#1 and #2	54

2.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności: spadek jakości życia związany z drogą podania leków

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności związanych z drogą podania leków.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach związanych z drogą podania leków (QUOROM)



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności z związanych z drogą podania leków włączonych do przeglądu

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości użyteczności związanych z drogą podania leków raportowane w odnalezionych publikacjach.

Tabela 83. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy

Publikacja	Populacja	Cel (choroba, porównywane interwencje)	Metoda pomiaru	Wyniki (użyteczności)																																		
Davies 2018 [12]	Pacjenci z TNP (n = 150), 94 kobiet (62.7%), 56 mężczyzn (37.3%), średnia wieku 37,2 lat	Jednostka chorobowa: TNP Badaną populację porównano z populacją ogólną w Wielkiej Brytanii.	Wykorzystano metody: <ul style="list-style-type: none"> TTO (time trade-off) VAS (visual analogue scale). 	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Droga podania leków a średnia użyteczność (TTO)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Średnia</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dożylnie</td> <td>0,85</td> <td>0,16</td> </tr> <tr> <td>Wziewnie</td> <td>0,74</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td>Infuzja podskórna</td> <td>0,59</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td>Infuzja dożylna</td> <td>0,54</td> <td>0,32</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Droga podania leków a spadek użyteczności (TTO)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Średnia</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dożylnie</td> <td>0,00 (wartość referencyjna)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wziewnie</td> <td>0,109</td> <td>0,20</td> </tr> <tr> <td>Infuzja podskórna</td> <td>0,262</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td>Infuzja dożylna</td> <td>0,307</td> <td>0,29</td> </tr> </tbody> </table>	Droga podania leków a średnia użyteczność (TTO)			Średnia	SD	Dożylnie	0,85	0,16	Wziewnie	0,74	0,27	Infuzja podskórna	0,59	0,31	Infuzja dożylna	0,54	0,32	Droga podania leków a spadek użyteczności (TTO)			Średnia	SD	Dożylnie	0,00 (wartość referencyjna)	-	Wziewnie	0,109	0,20	Infuzja podskórna	0,262	0,28	Infuzja dożylna	0,307	0,29
Droga podania leków a średnia użyteczność (TTO)																																						
	Średnia	SD																																				
Dożylnie	0,85	0,16																																				
Wziewnie	0,74	0,27																																				
Infuzja podskórna	0,59	0,31																																				
Infuzja dożylna	0,54	0,32																																				
Droga podania leków a spadek użyteczności (TTO)																																						
	Średnia	SD																																				
Dożylnie	0,00 (wartość referencyjna)	-																																				
Wziewnie	0,109	0,20																																				
Infuzja podskórna	0,262	0,28																																				
Infuzja dożylna	0,307	0,29																																				

2.4.ZAŁĄCZNIK 1: Kalkulacja rocznego kosztu terapii w oparciu o dane z komunikatu DGL NFZ za okres 04.2018-03.2019

Tabela 84. Roczny koszt terapii oraz efektywna cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt/dawkę dzienną [PLN]	Koszt roczny terapii [PLN]
Bosentanum	Bopaho, tabl. powl., 125 mg.	56 tabl.	05909991102869	804,69	660,371,98	820,65	0,12	29,31	10,697,79
Bosentanum	Bopaho, tabl. powl., 62,5 mg.	56 tabl.	05909991102807	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	05909991100063	946,82	1,290,451,64	1,362,93	0,19	48,68	17,766,74
Bosentanum	Bosentan Sandoz GmbH, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	05907626708004	751,75	897,031,73	1,193,26	0,17	42,62	15,554,97
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, 0,5 mg	1 fiol.po 0,5 mg	05909991089085	7,552,00	784,901,26	103,93	207,87	628,23	229,303,60
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1,5 mg	1 fiol.po 1,5 mg	05909991089092	42,785,23	13,336,155,06	311,70	207,80	628,03	229,230,98
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.po 1 ml	05909990609079	2,270,43	3,095,091,41	1,363,22	4,544,05	340,80	124,393,47
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	05908229300633	2,058,12	3,921,316,74	1,905,29	2,268,21	340,23	124,184,32
Macytentan	Opsumit, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	07640111931133	2,607,87	29,012,609,95	11,125,04	37,08	370,83	135,354,60
Sildenafilum	Grampidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	05055565731932	1,164,00	578,100,24	496,65	0,28	16,55	6,042,57
Sildenafilum	Remidia, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05903060610545	1,557,12	771,054,96	495,18	0,28	16,51	6,024,68
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	05909990967780	98,80	67,706,47	685,26	0,61	36,71	13,399,35

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Ilość wydanego leku [opakowania]	Kwota refundacji [PLN]	Koszt refundacji / opakowanie [PLN]	Koszt refundacji/mg [PLN]	Koszt/dawkę dzienną [PLN]	Koszt roczny terapii [PLN]
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990423040	5,787,59	4,692,699,33	810,82	0,45	27,03	9,864,99
Sildenafilum	Sildenafil Zentiva, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991355715	8,00	1,378,08	0,00	0,00	0,00	0,00
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	05909990046805	94,00	613,725,75	6,529,00	326,45	1,035,71	378,035,71
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	05909990046850	876,85	14,312,397,07	16,322,43	326,45	1,035,71	378,034,18
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fioł.po 20 ml)	05909990046867	1,994,63	65,114,604,96	32,644,95	326,45	1,035,71	378,035,34

2.5.ZAŁĄCZNIK 1: Kalkulacja rocznego kosztu terapii w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ

Tabela 85. Roczny koszt terapii oraz cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP zgodnie z Obwieszczeniem MZ [48]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	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]
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	05909991102869	1474,20	7000	0,21	250	52,65	19,217,25
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	05909991102807	737,10	3500	0,21	250	52,65	19,217,25
Bosentanum	Bosentan Sandoz, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	05909991100063	1360,80	7000	0,19	250	48,60	17,739,00
Bosentanum	Bosentan Sandoz GmbH, tabletki powlekane, 125 mg	56 tabl.	05907626708004	1474,20	7000	0,21	250	52,65	19,217,25
Epoprostenol	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fioł.po 0,5 mg	05909991089085	102,06	1	204,12	3,02	616,91	225,171,49

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	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]
Epoprostenol	Veleti, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fioł. po 1,5 mg	05909991089092	306,18	2	204,12	3,02	616,91	225,171,49
Iloprostom	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp. po 1 ml	05909990609079	1417,50	0,3	4725,00	0,08	354,38	129,346,88
Iloprostom	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	05908229300633	1891,31	0,8	2251,56	0,15	337,73	123,272,88
Macytentan	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	07640111931133	10791,80	300	35,97	10	359,73	131,390,17
Sildenafilum	Granpidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	05055565731932	850,50	1800	0,47	60	28,35	10,347,75
Sildenafilum	Remidia, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05903060610545	1134,00	1800	0,63	60	37,80	13,797,00
Sildenafilum	Revatio, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	05909990967780	705,60	1120	0,63	60	37,80	13,797,00
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990423040	1134,00	1800	0,63	60,00	37,80	13,797,00
Sildenafilum	Sildenafil Zentiva, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	05909991355715	510,30	1800	0,28	60,00	17,01	6,208,65
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fioł. po 20 ml)	05909990046805	10183,32	20	509,17	3,17	1,615,41	589,624,79
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fioł. po 20 ml)	05909990046850	24176,88	50,00	483,54	3,17	1,534,10	559,946,57
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fioł. po 20 ml)	05909990046867	44089,92	100,00	440,90	3,17	1,398,82	510,570,42

2.6.Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2018 roku: dane źródłowe

Tabela 86. Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2018 roku: dane źródłowe [47]

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		
B.31. Leki w programie lekowym - leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)	BOSENTANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	19 822 767,50	359
	ILOPROSTUM - I - INHALACJA (INHALANTION) - 0.001 MG	2 287 118,00	104
	TREPROSTYNILUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	228 130,09	197
	AMBRISENTANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	4 650,00	10
	SILDENAFILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1 817 300,00	631
	EPOPROSTENOLUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	7 916,59	46
	MACYTENTANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	89 340,00	206
B.68. Leki w programie lekowym - leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP)	SILDENAFILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	12 437 395,00	798
	EPOPROSTENOLUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	50 560,26	55
	MACYTENTAN - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	615 930,00	265

Średnią dawkę dzienną treprostynilu oszacowano w następujący sposób:

- Obliczono średnią liczbę mg przypadającą na jednego pacjenta w okresie roku (od 01-12.2018r.) jako iloraz liczby jednostek rozliczeniowych oraz liczby osób objętych leczeniem,
- Powyższą wartość podzielono przez liczbę dni przypadająca dla okresu roku (365 dni).

Ponieważ do końca października 2018 roku epoprostenol był refundowany w ramach programu lekowego B.68, natomiast od listopada 2018 roku w programie B.31., średnią dawkę dzienną tej substancji czynnej oszacowano w oparciu o dane dla programu B.68., w następujący sposób:

- Obliczono średnią liczbę mg przypadającą na jednego pacjenta w okresie 10 miesięcy (od 01-10.2018r.) jako iloraz liczby jednostek rozliczeniowych oraz liczby osób objętych leczeniem,
- Powyższą wartość podzielono przez liczbę dni przypadająca dla okresu 10 miesięcy (365*10/12 dni).

2.7. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

Tabela 87. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)

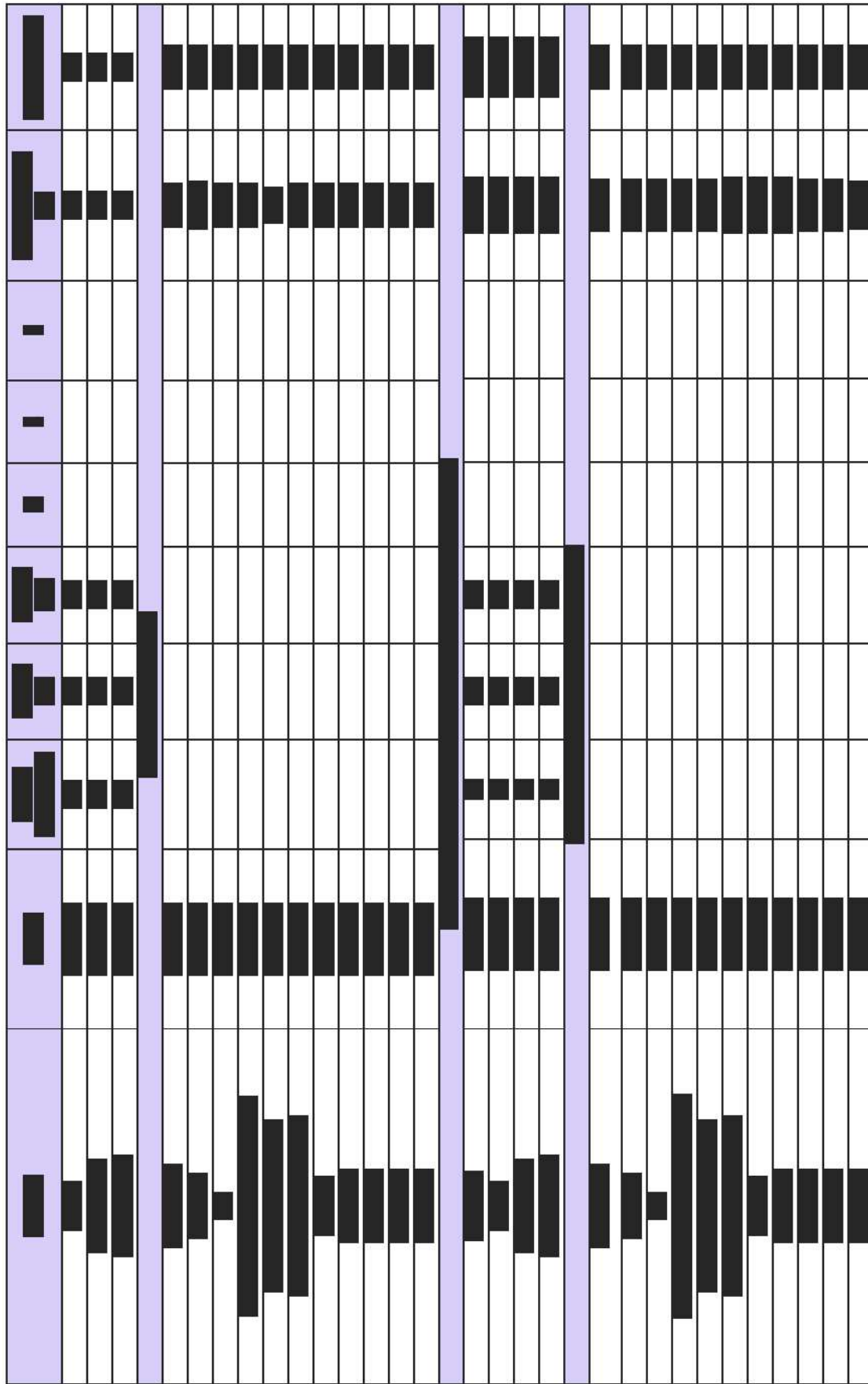
Wiek [latach]	Prawdopodobieństwo zgonu Tablice trwania życia – GUS [20]		Prawdopodobieństwo zgonu / cykl (model)	
	Kobieta	Mężczyzna	Kobieta	Mężczyzna
18	0,0002	0,0007	0,000055	0,000173
19	0,0002	0,0008	0,000060	0,000210
20	0,0002	0,0009	0,000060	0,000230
21	0,0002	0,0010	0,000060	0,000238
22	0,0002	0,0010	0,000060	0,000238
23	0,0002	0,0009	0,000058	0,000235
24	0,0002	0,0010	0,000053	0,000240
25	0,0002	0,0010	0,000053	0,000250
26	0,0002	0,0010	0,000053	0,000258
27	0,0002	0,0011	0,000055	0,000265
28	0,0003	0,0011	0,000063	0,000270
29	0,0003	0,0011	0,000068	0,000278
30	0,0003	0,0012	0,000075	0,000293
31	0,0003	0,0012	0,000080	0,000310
32	0,0004	0,0013	0,000090	0,000330
33	0,0004	0,0014	0,000098	0,000353
34	0,0004	0,0015	0,000108	0,000380
35	0,0005	0,0016	0,000120	0,000408
36	0,0005	0,0018	0,000135	0,000443
37	0,0006	0,0019	0,000150	0,000480
38	0,0007	0,0021	0,000168	0,000523
39	0,0008	0,0023	0,000188	0,000570
40	0,0008	0,0025	0,000210	0,000626
41	0,0009	0,0028	0,000235	0,000691
42	0,0011	0,0031	0,000265	0,000763
43	0,0012	0,0034	0,000298	0,000844
44	0,0013	0,0037	0,000333	0,000936
45	0,0015	0,0042	0,000375	0,001039
46	0,0017	0,0046	0,000420	0,001149
47	0,0019	0,0051	0,000468	0,001275
48	0,0021	0,0056	0,000523	0,001410
49	0,0023	0,0062	0,000581	0,001559
50	0,0026	0,0069	0,000646	0,001719
51	0,0029	0,0076	0,000716	0,001898
52	0,0032	0,0083	0,000796	0,002089
53	0,0035	0,0092	0,000881	0,002295
54	0,0039	0,0101	0,000976	0,002522
55	0,0043	0,0110	0,001082	0,002764
56	0,0048	0,0120	0,001195	0,003024
57	0,0053	0,0132	0,001320	0,003304
58	0,0058	0,0143	0,001456	0,003604
59	0,0064	0,0156	0,001601	0,003923
60	0,0070	0,0169	0,001755	0,004262
61	0,0077	0,0184	0,001918	0,004619
62	0,0083	0,0198	0,002092	0,004995
63	0,0091	0,0214	0,002275	0,005386
64	0,0098	0,0230	0,002467	0,005793
65	0,0106	0,0246	0,002668	0,006215
66	0,0115	0,0264	0,002885	0,006656
67	0,0124	0,0282	0,003115	0,007116

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Wiek [latach]	Prawdopodobieństwo zgonu Tablice trwania życia – GUS [20]		Prawdopodobieństwo zgonu / cykl (model)	
	Kobieta	Mężczyzna	Kobieta	Mężczyzna
68	0,0134	0,0301	0,003359	0,007601
69	0,0144	0,0321	0,003630	0,008116
70	0,0156	0,0342	0,003931	0,008672
71	0,0170	0,0366	0,004272	0,009283
72	0,0185	0,0393	0,004668	0,009960
73	0,0204	0,0422	0,005132	0,010719
74	0,0225	0,0455	0,005683	0,011574
75	0,0251	0,0492	0,006340	0,012541
76	0,0282	0,0534	0,007118	0,013634
77	0,0318	0,0581	0,008034	0,014863
78	0,0359	0,0634	0,009104	0,016231
79	0,0407	0,0691	0,010334	0,017744
80	0,0461	0,0754	0,011735	0,019402
81	0,0522	0,0822	0,013308	0,021202
82	0,0589	0,0894	0,015059	0,023141
83	0,0662	0,0971	0,016988	0,025221
84	0,0743	0,1053	0,019103	0,027442
85	0,0829	0,1140	0,021405	0,029809
86	0,0923	0,1232	0,023912	0,032340
87	0,1023	0,1330	0,026630	0,035042
88	0,1132	0,1434	0,029582	0,037943
89	0,1249	0,1544	0,032793	0,041066
90	0,1373	0,1661	0,036260	0,044401
91	0,1509	0,1788	0,040067	0,048060
92	0,1653	0,1922	0,044177	0,051973
93	0,1807	0,2064	0,048611	0,056156
94	0,1970	0,2213	0,053379	0,060611
95	0,2142	0,2369	0,058492	0,065358
96	0,2324	0,2532	0,063971	0,070402
97	0,2514	0,2703	0,069820	0,075754
98	0,2713	0,2880	0,076061	0,081427
99	0,2920	0,3065	0,082697	0,087426
100	0,31348	0,32552	0,089745	0,093762
101	-	-	0,089745*	0,093762*
102	-	-	0,089745*	0,093762*
103	-	-	0,089745*	0,093762*
104	-	-	0,089745*	0,093762*
105	-	-	0,089745*	0,093762*
106	-	-	0,089745*	0,093762*
107	-	-	0,089745*	0,093762*
108	-	-	0,089745*	0,093762*

*Założono taką samą wartość jak dla wieku 100 lat.

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna



Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Zmienne		Kategoria		Wzrost		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała	
Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

2.10. Zestawienie zmiennych wykładniczego modelu parametrycznego dla zdarzenia typu zgon

W poniższych tabelach przedstawiono listy wynikowe z programu SAS dla rozkładu wykładniczego dla zdarzenia typu zgon.

Zmienne		Kategoria		Wzrost		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała	
Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Zmienne		Kategoria		Wzrost		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała	
Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

				Kwartał											
Kryterium	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała m ²	I		II		III		IV		V		VI	
				1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Wzrost															
Ciężar ciała															
Ciężar ciała m ²															

2.11. Wyniki dodatkowej analizy progowej

Tabela 89. Wyniki dodatkowej analizy progowej – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR TRE+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR TRE+SIL+ERA	
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA			op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 333 269	■	1,87	■	■	■	■
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 333 269	■	3,62	■	■	■	■
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	2,88	■	■	■	■
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	2,61	■	■	■	■
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■
11.	HR zgonu - – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	2,75	■	■	■	■

Uptravi® (selekspag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR TRE+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR TRE+SIL+ERA	
		SEL+PDE- 5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE- 5i+ERA	TRE+SIL+ERA			op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
12.	HR zgonu - - SEL vs placebo (górna granica przedziału ufności)		2 333 269		2,75				
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)		3 144 874		3,44				
14.	Minimalne dawkowanie TRE		1 826 464		2,75				
15.	Maksymalne dawkowanie TRE		2 581 134		2,75				
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat		1 983 816		2,25				

Tabela 90. Wyniki dodatkowej analizy progowej – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR TRE+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR TRE+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA			
0.	Analiza podstawowa		2 384 124		2,81			
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (selekspag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)		2 384 124		2,81			

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR TRE+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR TRE+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA			
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 384 124	█	1,92	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 384 124	█	3,71	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR TRE+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR TRE+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA			
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,95	█	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,68	█	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█
11.	HR zgonu -- SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR TRE+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR TRE+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA			
12.	HR zgonu --SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	2 384 124	█	2,81	█	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	3 223 474	█	3,53	█	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	1 865 719	█	2,81	█	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	2 637 663	█	2,81	█	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	2 033 267	█	2,30	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 91. Wyniki dodatkowej analizy progowej – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR ILO+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR ILO+SIL+ERA	
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA			op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 343 717	█	2,23	█	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 343 717	█	4,31	█	█	█	█
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,37	█	█	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,17	█	█	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
11.	HR zgonu - - SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█
12.	HR zgonu - - SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	█	1 343 717	█	3,27	█	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR ILO+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR ILO+SIL+ERA	
		SEL+PDE- 5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE- 5i+ERA	ILO+SIL+ERA			op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	1 883 444	█	4,08	█	█	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	1 230 365	█	3,27	█	█	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	1 457 068	█	3,27	█	█	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	1 096 637	█	2,69	█	█	█	█

Tabela 92. Wyniki dodatkowej analizy progowej – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR ILO+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR ILO+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR ILO+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA				
0.	Analiza podstawowa	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR ILO+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR ILO+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA			
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 370 902	█	2,28	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 370 902	█	4,41	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR ILO+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR ILO+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA			
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,45	█	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,25	█	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█
11.	HR zgonu – –SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR ILO+SIL+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR ILO+SIL+ERA
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA	SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA			
12.	HR zgonu -- SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	3,35	█	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	1 920 223	█	4,19	█	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	1 254 956	█	3,35	█	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	1 486 848	█	3,35	█	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	1 136 149	█	2,74	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna
Tabela 93. Wyniki dodatkowej analizy progowej – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR EPO+SIL+MAC Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR EPO+SIL+MAC	
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC			op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 391 240	█	1,77	█	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 391 240	█	3,44	█	█	█	█
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,61	█	█	█	█
11.	HR zgonu - - SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,75	█	█	█	█
12.	HR zgonu - - SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	█	2 391 240	█	2,47	█	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR EPO+SIL+MAC Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR EPO+SIL+MAC	
		SEL+PDE- 5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE- 5i+ERA	EPO+SIL+MAC			op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	3 285 205	█	3,27	█	█	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	2 036 410	█	2,61	█	█	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	3 920 104	█	2,61	█	█	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	1 992 891	█	2,13	█	█	█	█

Tabela 94. Wyniki dodatkowej analizy progowej – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR EPO+SIL+MAC Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR EPO+SIL+MAC
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC			
0.	Analiza podstawowa	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	█	2 439 977	█	2,67	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR EPO+SIL+MAC Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR EPO+SIL+MAC
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC			
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 441 480	█	1,82	█	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	2 441 480	█	3,52	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR EPO+SIL+MAC Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR EPO+SIL+MAC
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC			
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,67	█	█	█
11.	HR zgonu – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,81	█	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		CUR SEL+PDE-5i+ERA Koszt/efekt [PLN/QALY]	CUR EPO+SIL+MAC Koszt/efekt [PLN/QALY]	Cena zbytu netto za opakowanie dla warunku CUR SEL+PDE-5i+ERA = CUR EPO+SIL+MAC
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC	SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC			
12.	HR zgonu --SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	2,53	█	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	3 358 232	█	3,35	█	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	2 078 528	█	2,67	█	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	4 005 337	█	2,67	█	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	2 053 490	█	2,17	█	█	█

2.12. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów

W wariancie dodatkowym zaprezentowano wyniki analizy minimalizacji kosztów. Kalkulacje przeprowadzono przy utrzymaniu wszystkich założeń przyjętych w ramach analiz podstawowych, z wyłączeniem efektów zdrowotnych: przyjęto, że różnice w jakości życia związane z drogą podania leków, a także z występowaniem zdarzeń niepożądanych są nieistotne i można pominąć je w obliczeniach, prowadząc analizę ekonomiczną do analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 95. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite[PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora	
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA		op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	■	2 333 269	■	■	■
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	2 333 269	■	■	■
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	■	2 333 269	■	■	■
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 333 269	■	■	■
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 333 269	■	■	■
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite[PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora	
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA		op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
11.	HR zgonu - - SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■
12.	HR zgonu - - SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	2 333 269	■	■	■
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	■	3 144 874	■	■	■
14.	Minimalne dawkowanie TRE	■	1 826 464	■	■	■
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	■	2 581 134	■	■	■
16.	Horizont czasowy analizy 10 lat	■	1 983 816	■	■	■

Tabela 96. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite[PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA		
0.	Analiza podstawowa	■	2 384 124	■	■
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (selekspag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	2 384 124	■	■
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (selekspag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	■	2 384 124	■	■

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite[PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA		
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	2 384 124	■	■
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	■	2 384 124	■	■
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 384 124	■	■
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 384 124	■	■
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	■	2 384 124	■	■
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	■	2 384 124	■	■
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	2 384 124	■	■
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	2 384 124	■	■

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite[PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	TRE+SIL+ERA		
11.	HR zgonu - - SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 384 124	█	█
12.	HR zgonu - - SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	2 384 124	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	3 223 474	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	1 865 719	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	2 637 663	█	█
16.	Horizont czasowy analizy 10 lat	█	2 033 267	█	█

Tabela 97. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora	
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA		op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawa	■	1 343 717	■	■	■
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	1 343 717	■	■	■
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	■	1 343 717	■	■	■
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	1 343 717	■	■	■
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	1 343 717	■	■	■
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
11.	HR zgonu -- SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
12.	HR zgonu -- SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	1 343 717	■	■	■
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	■	1 883 444	■	■	■

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora	
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA		op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
14.	Minimalne dawkowanie TRE	■	1 230 365	■	■	■
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	■	1 457 068	■	■	■
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	■	1 096 637	■	■	■

Tabela 98. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA		
0.	Analiza podstawowa	■	1 370 902	■	■
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	1 370 902	■	■
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	■	1 370 902	■	■
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	1 370 902	■	■

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite[PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA		
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	█	1 370 902	█	█
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 370 902	█	█
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	█	1 370 902	█	█
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	█
11.	HR zgonu --SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	1 370 902	█	█

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	ILO+SIL+ERA		
12.	HR zgonu -- SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	1 370 902	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	1 920 223	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	1 254 956	█	█
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	1 486 948	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	1 136 149	█	█

Tabela 99. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora	
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC		op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
0.	Analiza podstawowa	█	2 391 240	█	█	█
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolną granicą przedziału ufności)	█	2 391 240	█	█	█

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora	
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC		op. 200 mcg x 140 tabl.	op. 60 tabl (pozostałe op. 60 tabl.)
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	■	2 391 240	■	■	■
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	2 391 240	■	■	■
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	■	2 391 240	■	■	■
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 391 240	■	■	■
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 391 240	■	■	■
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	■	2 391 240	■	■	■
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	■	2 391 240	■	■	■
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	2 391 240	■	■	■
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	2 391 240	■	■	■
11.	HR zgonu - - SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	■	2 391 240	■	■	■
12.	HR zgonu - - SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	■	2 391 240	■	■	■
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	■	3 285 205	■	■	■
14.	Minimalne dawkowanie TRE	■	2 036 410	■	■	■
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	■	3 920 104	■	■	■
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	■	1 992 891	■	■	■

Tabela 100. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC		
0.	Analiza podstawowa	■	2 441 480	■	■
1.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (dolna granica przedziału ufności)	■	2 439 977	■	■
2.	Ryzyko względne przejścia do niższej klasy czynnościowej (seleksypag vs placebo) (górną granicą przedziału ufności)	■	2 441 480	■	■
3.	Koszt leczenia posocznicy (minimalny)	■	2 441 480	■	■
4.	Koszt leczenia posocznicy (maksymalny)	■	2 441 480	■	■
5.	Minimalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 441 480	■	■
6.	Maksymalne wartości użyteczności dla FC WHO	■	2 441 480	■	■

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC		
7.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	█
8.	Redukcja użyteczności związana z drogą podania TRE (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	█
9.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	█
10.	HR zdarzenia typu zachorowanie zgon – SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	█
11.	HR zgonu -- SEL vs placebo (dolna granica przedziału ufności)	█	2 441 480	█	█
12.	HR zgonu -- SEL vs placebo (górną granicą przedziału ufności)	█	2 441 480	█	█
13.	Dyskontowanie 0% (koszty i efekty)	█	3 358 232	█	█
14.	Minimalne dawkowanie TRE	█	2 078 528	█	█

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty całkowite [PLN]		Różnica kosztów SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC [PLN]	Cena zbytu netto za opakowanie dla zrównania kosztów interwencji i komparatora
		SEL+PDE-5i+ERA	EPO+SIL+MAC		
15.	Maksymalne dawkowanie TRE	█	4 005 337	█	█
16.	Horyzont czasowy analizy 10 lat	█	2 053 490	█	█

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Analiza wyników badania okresów pobierania emerytur, ZUS Warszawa 2019 <https://www.zus.pl/documents/10182/39558/Analiza+wynik%C3%B3w+badania+okres%C3%B3w+pobierania+emerytur+%28za+2017+r.%29.pdf/177e092b-eb8d-cfa1-3fa6-92729f18a34c>
3. Badanie ankietowe; Produkt leczniczy Upravi® (seleksypag) w ramach terapii skojarzonej (seleksypag + inhibitor PDE-5 + antagonist receptorów endoteliny) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego po zmianach programu lekowego B.31., lipiec 2019 r.
4. Benza R. L., G.-M. M., Naeije R., Arneson C. P., Lang I. M. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant* 2011, 30(9), 982-989
5. Benza, R. L., Miller, D. P., Barst, R. J., Badesch, D. B., Frost, A. E., & McGoon, M. D. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *CHEST* 2012, 142(2), 448-456.
6. Briggs A, S. M., Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press, 2016
7. Chen Y-F, Jowett S, Barton P, Malotki K, Hyde C, Gibbs JSR, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(49).
8. Clarke JTR. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. *CMAJ* 2006, 174(2); pp: 189-190.
9. Cost-Effectiveness Analysis of Upravi® in Pulmonary Arterial Hypertension Patients - Technical Report, 18 April 2016
10. Coyle K, Coyle D, Blouin J i wsp. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study, *Pharmacoeconomics*. 2016 May;34(5):509-20.
11. Daniels C.J., Studer S.M., et al. Characterization of patients enrolled in Respire, The Registry to prospectively evaluate use of Ventavis in patients with Pulmonary Arterial Hypertension
12. Davies E, Llewellyn S, Beaudet A, i wsp. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension, *Patient Preference and Adherence* 2018;12 1079–1088.
13. Doyle, S., Lloyd, A., & Walker, M. (2008). Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 62(3), 374-380. doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.019
14. 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.
15. Farber HW, Gin-Sing W. Practical considerations for therapies targeting the prostacyclin pathway. *Eur Respr Rev*. 2016; 25:361-363.
16. 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, Torbicka A, Fijałkowska A i wsp. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, *Kardiologia Polska* 2015; 73, 12: 1127–1206].
17. 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.
18. Global Value Dossier for UPTRAVI® (selexipag) in Pulmonary Arterial Hypertension, data on file.
19. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> [data dostępu 9.08.2019]
20. Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/1/1/7/lifetables1990-2015.xls

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

21. Guillemin L., Armstrong I. et al, Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives, *Eur Respir Rev* 2013; 22: 535–542
22. GUS, Kobiety i mężczyźni na rynku pracy 2018, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/opracowania/kobiety-i-mezczyzni-na-ryнку-pracy-2018,1,7.html>
23. GUS, Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 11 lutego 2019 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2018 r. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2018-roku,273,6.html>
24. Highland K, Strange Ch, Mazur J, Simpson K, Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. A Preliminary Decision Analysis, *CHEST* 2003; 124:2087–2092.
25. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 691-694.
26. Hutton J, B. R., Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A New Decision Model for Cost-Utility Comparisons of Chemotherapy in Recurrent Metastatic Breast Cancer. *Pharmacoeconomics* 1996, 9(Supplement 2), 8-22.
27. ██████████ i wsp. Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2019.
28. ██████████ i wsp. Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, Kraków 2019.
29. Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, et al. Quality of Life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:181–7.
30. Kirsch J MA, McGuire A, Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease *Health Econ* 2000;9:149–58
31. Kopeć G, Podolec P, Poradnik dla pacjentów. Tętnicze nadciśnienie płucne. Diagnostyka i leczenie. Wydanie I, 2016
32. Kopeć G, Waligóra M, Jonas K. i wsp. Epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension: the first Polish experience, *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129 (1): 65-68
33. Kopeć G., Sekcja Krążenia Płucnego – co zostało zrobione, co planujemy, czego oczekujemy? 8 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Lublin, 15-17 listopada 2018 roku [prezentacja].
 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 dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym w Polsce w 2017 roku. Prezentacja na 7 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wrocław, 13-14 października 2017 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].
 Kurzyna M, Ogólnopolska Baza Nadciśnienia Płucnego BNP-PL Dorośli pacjenci z PAH i CTEPH. Nadciśnienie płucne AD 2018 w Polsce. 8 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Lublin, 15-17 listopada 2018 roku [prezentacja multimedialna].
 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].
34. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 630-641
35. LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), Załącznik B.31. do z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.

36. 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* 2012 Vol 186, Iss. 8, pp 790–796
37. Lipsky BA, M. G., Napolitano LM, Vo L, Nicholson S, Kim M. (2012). A prospective, multicenter, observational study of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: clinical characteristics, medical treatment, and outcomes. *BMC Infect Dis.*, 2012.
38. McKenna S, Ratcliffe J, Meads D, Brazier J, Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses, *Health and Quality of Life Outcomes* 2008, 6:65.
39. McLaughlin V. V. (2006). Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *European Journal of Clinical Investigation*, 36(Suppl. 3), 10–15.
40. McLaughlin, V. V.. Survival in Primary Pulmonary Hypertension: The Impact of Epoprostenol Therapy. *Circulation* 2002, 106(12), 1477-1482.
41. Meads D, McKenna S, Doughty N, i wsp. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index, *Eur Respir J* 2008; 32: 1513–1519
42. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104(1): 9-21.
43. Nafees B., S. M., Gavriel S., Bhalla S., Watkins, J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008, 6, 84. doi:10.1186/1477-7525-6-84
44. Narine, L. K. Hague, J. H. Walker, C. Vicente, R. Schilz, O. Desjardins, T. R. Einarson & M. Iskedjian, Cost-minimization analysis of treprostinil vs. epoprostenol as an alternate to oral therapy non-responders for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *Current Medical Research and Opinion* 2005, 21:12, 2007-2016
45. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7477.html>
46. 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; Komunikaty obejmujące okres kwiecień 2018 - marzec 2019r.
47. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 roku Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 roku sporządzone na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923), Warszawa, marzec 2019
48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
49. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoepfer MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 322-329
50. Opsumit 10 mg tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego.
51. Projekt programu lekowego: „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) doustnym schematem trójlekowym (Seleksypag+Sildenafil+Antagonista Receptorów Endoteliny) (ICD-10 I27, I27.0)
52. Psota M. et al., Płúcna hipertenzja, Pharm-In, 2016, Dostęp: <http://www.pharmin.sk/sk/studie-realnej-klinickej-praxe-2016-karcinom-prsnika/>, data dostępu 29.05.2017
53. Remodulin, 1 mg/ml, roztwór do infuzji, Charakterystyka produktu leczniczego.
54. Revatio 20 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
55. Roman A, Barbera J, Escribano P, i wsp. Cost Effectiveness of Prostacyclins in Pulmonary Arterial Hypertension *Appl Health Econ Health Policy* 2012; 10 (3): 175-188.
56. Rose S., Koshman M., Spreng S., The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope, *Journal of Clinical Epidemiology* 53 (2000) 1209–1216

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

57. 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.
58. Rubin, L. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2004, 126, 7S–10S.
59. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(6): 800-804.
60. Simonneau G, Galiè N, Jansa P, i wsp. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients, International Journal of Cardiology 172 (2014) 332–339.
61. 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.
62. Sitbon, O. H., M; Nunes, H; Parent, F; Garcia, G; Herve', P; Rainisio, M; Simonneau, G. Long-Term Intravenous Epoprostenol Infusion in Primary Pulmonary Hypertension - Prognostic Factors and Survival. Journal of the American College of Cardiology 2002, Vol. 40(No. 4), 780–788.
63. Skoro-Sajer N, Lang IM. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Expert Opin.Pharmacother. 2014; 15(3): 429-436.
64. 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.
65. Smith, K. J., Wateska, A., Nowalk, M. P., Raymund, M., Lee, B. Y., Zimmerman, R. K., & Fine, M. J. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in community acquired pneumonia. J Gen Intern Med 2013, 28(9), 1157-1164.
66. Stayveer 62,5 mg tabletki powlekane, Charakterystyka produktu leczniczego.
67. ██████████ i wsp. Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego analiza wpływu na budżet, Instytut Arcana, Kraków 2019
68. Thongsri W, Bussabawalai T, Leelahavarong P, Wanitkun S, Durongpisitkul K, Chaikledkaew U, Teerawattananon Y; Cost-utility and budget impact analysis of drug treatments in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases in Thailand; Expert.Rev.Pharmacoecon.Outcomes.Res.; 16; 4; 525-536; 2016
69. Upravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane. Upravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane. Upravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane. Upravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane. Upravi 1 000 mikrogramów, tabletki powlekane. Upravi 1 200 mikrogramów, tabletki powlekane. Upravi 1 400 mikrogramów, tabletki powlekane. Upravi 1 600 mikrogramów, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego.
70. 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.).
71. 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.
72. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA 2014.
73. Ventavis® 10 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji, Charakterystyka produktu leczniczego
74. Włodarczyk Włodarczyk J, Hunsche E, Silberberg B, Kemp D, Anell B, Corcoran K et al.: Cost-effectiveness analysis of selexipag versus inhaled iloprost in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Sweden. Value Health 2016, 19: A556.
75. Wniosek o objęcie refundacją leku Opsumit (macytentan) 10 mg w ramach programu lekowego "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)". Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/007/AWA/007_AWA_OT_4351_2_Opsumit_TNP_15.03.13.pdf
76. Zakład Ubezpieczeń Społecznych, Analiza wyników badania okresów pobierania emerytur, Warszawa 2019 <https://www.zus.pl/documents/10182/39558/Analiza+wynik%C3%B3w+badania+okres%C3%B3w+pobierania+emerytur+%28za+2017+r.%29.pdf/177e092b-eb8d-cfa1-3fa6-92729f18a34c>

Upravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

77. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017.
78. Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 1l.
79. Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, Załącznik nr 1k.
80. Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Załącznik nr 1a.
81. Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Załącznik nr 1b
82. Zarządzenie Nr 83/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, Załącznik nr 1.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki modelu – zestawienie parametrów	19
Tabela 2. Wiek początkowy pacjentów.....	21
Tabela 3. Czas do pierwszego potwierdzonego zdarzenia typu zachorowanie/zgon: wartości kryteriów AIC oraz BIC wyznaczonych krzywych parametrycznych.....	21
Tabela 4. Czas do wystąpienia zdarzenia typu zgon: wartości kryteriów AIC oraz BIC wyznaczonych krzywych parametrycznych	22
Tabela 5. Wartość współczynnika HR dla zdarzeń typu zachorowanie/zgon.....	23
Tabela 6. Wartość współczynnika HR dla zdarzenia zgon.....	24
Tabela 7. Zdarzenie typu zgon w FC IV, oszacowane na podstawie rejestrów (FC IV vs FC III).....	24
Tabela 8. Odsetek zdarzeń typu zachorowanie/zgon wymagających hospitalizacji	26
Tabela 9. Ryzyko względne i prawdopodobieństwo poprawy FC WHO dla poszczególnych terapii	27
Tabela 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas pierwszego cyklu modelu (%) ...	28
Tabela 11. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas kontynuacji leczenia (% na cykl; po pierwszym cyklu).	28
Tabela 12. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Uptravi®.	32
Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowania produktu leczniczego Uptravi® z uwzględnieniem RSS	32
Tabela 14. Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego dla tętniczego nadciśnienia płucnego – przyjęte dane źródłowe.....	33
Tabela 15. Komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 04.2018-03.2019: dane źródłowe	33
Tabela 16. Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii: dane źródłowe dla 07.2019.....	34
Tabela 17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r.: dane źródłowe	34
Tabela 18. Zużycie zasobów w fazie dostosowania dawki (pierwsze 3 miesiące terapii seleksypagiem)	36
Tabela 19. Rozkład pacjentów leczonych poszczególnymi dawkami podtrzymującymi seleksypagu (pierwsze 13 tygodni terapii seleksypagiem).....	38
Tabela 20. Kalkulacja kosztu całkowitego terapii seleksypagiem	38
Tabela 21. Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP	39
Tabela 22. Koszty jednostkowe i całkowite substancji czynnych	40
Tabela 23. Udziały bosentanu i macytentanu przyjęte w kalkulacji kosztu całkowitego ERA.....	41
Tabela 24. Średni koszt roczny terapii ważony udziałami w rynku	41
Tabela 25. Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu	42
Tabela 26. Koszt diagnostyki w programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego	42
Tabela 27. Koszt tlenoterapii domowej	42
Tabela 28. Hospitalizacje – koszt jednostkowy	43
Tabela 29. Koszty jednostkowe leczenia działań niepożądanych.....	45
Tabela 30. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych	45
Tabela 31. Liczba dni hospitalizacji (wizyt ambulatoryjnych) związanych z rozpoczęciem terapii – dane źródłowe	45
Tabela 32. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z rozpoczęciem leczenia, dostosowaniem dawki leków oraz implantacją cewnika premanentnego.....	46
Tabela 33. Koszt całkowity hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków	46

Tabela 34. Kwalifikacja do przeszczepu – koszt całkowity	48
Tabela 35. Dane źródłowe wykorzystywane w celu oszacowania kosztów utraconej produktywności.	49
Tabela 36. Odsetek pacjentów opuszczających rynek pracy w konsekwencji TNP w zależności od klasy czynnościowej.....	49
Tabela 37. Użyteczności przyjęte w modelu.....	51
Tabela 38. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych	52
Tabela 39. Spadek użyteczności w TNP związany z drogą podania leków (Davies 2018 [12])	54
Tabela 40. Zestawienie parametrów modelu	55
Tabela 41. Scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.	58
Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (5000 symulacji).....	61
Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (1000 symulacji).....	61
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (5000 symulacji).....	62
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (1000 symulacji).....	63
Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (5000 symulacji).....	63
Tabela 47. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (1000 symulacji).....	64
Tabela 48. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA – z uwzględnieniem RSS	66
Tabela 49. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA – bez uwzględnienia RSS.....	66
Tabela 50. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej	67
Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	68
Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	70
Tabela 53. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	75
Tabela 54. Wyniki PSA – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	75
Tabela 55. Statystyka dotycząca symulacji - wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	76
Tabela 56. Wyniki PSA – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	76
Tabela 57. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA – z uwzględnieniem RSS.	78
Tabela 58. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA – bez uwzględnienia RSS.....	79
Tabela 59. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej	80
Tabela 60. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)	81
Tabela 61. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)	82
Tabela 62. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)	86
Tabela 63. Wyniki PSA – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA).....	86
Tabela 64. Statystyka dotycząca symulacji - wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA).....	88

Tabela 65. Wyniki PSA – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA).....	88
Tabela 66. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC – z uwzględnieniem RSS	90
Tabela 67. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC – bez uwzględnienia RSS.....	91
Tabela 68. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC z uwzględnieniem kosztów z perspektywy społecznej	92
Tabela 69. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	93
Tabela 70. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	94
Tabela 71. Statystyka dotycząca symulacji – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	99
Tabela 72. Wyniki PSA – wariant z RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	99
Tabela 73. Statystyka dotycząca symulacji - wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	100
Tabela 74. Wyniki PSA – wariant bez RSS (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	100
Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (data wyszukiwania: 07.08.2019r.)	111
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data wyszukiwania: 10.09.2019r.)	111
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 07.08.2019r.).....	112
Tabela 78. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	114
Tabela 79. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 7.08.2019 r.)	115
Tabela 80. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (wyszukiwanie zakończone 07.08.2019r.).....	115
Tabela 81. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy	117
Tabela 82. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 8.08.2019 r.)	118
Tabela 83. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy	120
Tabela 84. Roczny koszt terapii oraz efektywna cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP	121
Tabela 85. Roczny koszt terapii oraz cena za mg substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych w leczeniu TNP zgodnie z Obwieszczeniem MZ [48].....	122
Tabela 86. Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2018 roku: dane źródłowe [47]	124
Tabela 87. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)	125
Tabela 88. Zestawienie parametrów testowanych wraz z ich wyjściowymi wartościami - PSA	127
Tabela 89. Wyniki dodatkowej analizy progowej – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	133
Tabela 90. Wyniki dodatkowej analizy progowej – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA)	134
Tabela 91. Wyniki dodatkowej analizy progowej – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)	138
Tabela 92. Wyniki dodatkowej analizy progowej – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)	139
Tabela 93. Wyniki dodatkowej analizy progowej – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	143
Tabela 94. Wyniki dodatkowej analizy progowej – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC)	144

Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna

Tabela 95. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA).....	148
Tabela 96. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+SIL+ERA).....	149
Tabela 97. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA)	152
Tabela 98. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs ILO+SIL+ERA).....	153
Tabela 99. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC).....	155
Tabela 100. Wyniki wariantu dodatkowego: analiza minimalizacji kosztów – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+SIL+MAC).....	157

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Schemat modelu	16
Rysunek 2. Schemat możliwych zdarzeń podczas cyklu w modelu	16
Rysunek 3. Odsetek pacjentów, u których nie występują zdarzenia typu zachorowanie/zgon – porównanie krzywych parametrycznych (kohorta: pacjenci w FC III WHO z terapią podstawową ERA+PDE-5i)	22
Rysunek 4. Krzywe przeżycia na podstawie rejestrów TNP oraz modelu (krzywa wykładnicza oraz log-normalna).....	23
Rysunek 5. Czas do wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon w badaniu GRIPHON – krzywe przeżycia, analiza eksploracyjna grup z różną wielkością dawki podtrzymującej [61]	31
Rysunek 6. Odsetek pacjentów bez zdarzeń typu zachorowanie/zgon – walidacja modelu [9].....	103
Rysunek 7. Przeżycie całkowite – walidacja modelu [9]	103
Rysunek 8. Porównanie danych z rejestrów PAH z przeżyciem przewidywanym przez model na podstawie populacji z badania GRIPHON [9]	104
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	113
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM)	116
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach związanych z drogą podania leków (QUOROM).....	119