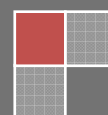


2007

## Zastosowanie bosentanu, epoprostenolu, iloprostu, sylденаfileu i treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce

Analiza wpływu na budżet



**Autorzy:**

Prof. dr hab. Tomasz Hermanowski (*kierownik projektu*)

- Akademia Medyczna w Warszawie, Zakład Farmakoeconomiki
- Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej

Lek. med. mgr Ewa Kowalik (*budowa modelu, współpraca z ośrodkami zewnętrznymi, przygotowanie raportu*)

- Instytut Kardiologii w Warszawie, Klinika Wad Wrodzonych Serca

Dr n. ekon. Michał Jakubczyk (*budowa modelu i arkusza obliczeniowego, przeprowadzenie obliczeń, przygotowanie raportu*)

- Akademia Medyczna w Warszawie, Zakład Farmakoeconomiki

Dr n. med. Maciej Niewada (*budowa modelu, współpraca z ośrodkami zewnętrznymi, przygotowanie raportu*)

- Akademia Medyczna w Warszawie, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej i Doświadczalnej

**Współpracownicy:**

Mgr Lidia Becla (*wewnętrzna weryfikacja raportu*)

- Agencja Oceny Technologii Medycznych

Mgr Anna Górka (*zbieranie danych kosztowych*)

- Akademia Medyczna w Warszawie, Zakład Farmakoeconomiki

Dr n. med. Marcin Kurzyna (*konsultacje merytoryczne w zakresie badań ankietowych i budowy modelu, recenzja wewnętrzna*)

- Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej

Mgr Kinga Malottki (*wewnętrzna weryfikacja raportu*)

- Agencja Oceny Technologii Medycznych

Lek med. Bogusława Osińska (*wewnętrzna weryfikacja raportu*)

- Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. Tomasz Hermanowski

Zakład Farmakoeconomiki, Wydział Farmaceutyczny, Akademia Medyczna w Warszawie

ul. Pawińskiego 3A, 02-106 Warszawa

e-mail: tomasz.hermanowski@am.edu.pl

**Konflikt interesów:**

T. Hermanowski – brak konfliktu interesów

E. Kowalik – brak konfliktu interesów

M. Jakubczyk – brak konfliktu interesów

M. Niewada – brak konfliktu interesów

L. Becla – brak konfliktu interesów

A. Górka – brak konfliktu interesów

M. Kurzyna – charakter konfliktu interesów  
nie spowodował odsunięcia eksperta od prac

K. Malottki – brak konfliktu interesów

B. Osińska – brak konfliktu interesów

**Zleceniodawca opracowania:**

Agencja Ocen Technologii Medycznych, Al. Lotników 22, 02-668 Warszawa

**Osoba odpowiedzialna ze strony zleceniodawcy:**

lek. med. Iga Lipska, e-mail: i.lipska@aotm.gov.pl

**Recenzja:**

Department of Public Health & Epidemiology, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK

Recenzenci: Dr David Moore, Dr Yen-Fu Chen

**Podpisy autorów:**

.....  
T. Hermanowski

.....  
E. Kowalik

.....  
M. Jakubczyk

.....  
M. Niewada

**Podpisy współpracowników:**

.....  
L. Becla

.....  
A. Górka

.....  
M. Kurzyna

.....  
K. Malottki

.....  
B. Osińska

# SPIS TREŚCI

<b>SŁOWA KLUCZOWE .....</b>	<b>5</b>
<b>KEYWORDS .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>1 CEL RAPORTU.....</b>	<b>10</b>
<b>2 WPROWADZENIE .....</b>	<b>10</b>
2.1 DEFINICJA I KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO.....	10
2.2 EPIDEMIOLOGIA .....	11
2.3 PATOFIZJOLOGIA, OBJAWY KLINICZNE .....	11
2.4 LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO .....	11
<b>3 METODYKA ANALIZY .....</b>	<b>13</b>
3.1 HORYZONT CZASOWY .....	13
3.2 PERSPEKTYWA ANALIZY.....	13
3.3 POPULACJA.....	13
3.4 ISTNIEJĄCA PRAKTYKA I NOWY SCENARIUSZ.....	14
3.4.1 Metody leczenia .....	14
3.4.2 Scenariusz przedstawiający istniejącą praktykę.....	16
3.4.3 Nowy scenariusz postępowania.....	20
3.5 UWZGLĘDNIONE KOSZTY .....	25
3.5.1 Ceny leków.....	25
3.5.2 Ceny wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji .....	27
3.5.3 Koszty działań niepożądanych .....	30
3.6 ANALIZA WPLYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE .....	33
3.7 WALIDACJA MODELU .....	34
3.8 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	34
<b>4 ANALIZA WPLYWU NA BUDŻET .....</b>	<b>35</b>
4.1 ANALIZA SCENARIUSZA REALISTYCZNEGO.....	35
4.1.1 Koszty istniejącej praktyki .....	35
4.1.2 Koszty nowego scenariusza.....	40
4.1.3 Analiza inkrementalna.....	45
4.2 ANALIZA SCENARIUSZA PESYMISTYCZNEGO .....	50
4.2.1 Analiza istniejącej praktyki .....	50
4.2.2 Koszty nowego scenariusza.....	55
4.2.3 Analiza inkrementalna.....	59
4.3 ANALIZA SCENARIUSZA OPTYMISTYCZNEGO.....	64
4.3.1 Analiza istniejącej praktyki .....	64
4.3.2 Koszty nowego scenariusza.....	69
4.3.3 Analiza inkrementalna.....	73

4.4	ANALIZA SCENARIUSZA OPARTEGO NA CHOROBY	78
4.4.1	Analiza istniejącej praktyki	78
4.4.2	Koszty nowego scenariusza	83
4.4.3	Analiza inkrementalna	87
4.5	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI W SCENARIUSZU REALISTYCZNYM	92
4.5.1	Analiza kluczowych parametrów	92
4.5.2	Analiza pełnych dawek	98
<b>5</b>	<b>ANALIZA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH</b>	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW</b>	<b>100</b>
<b>7</b>	<b>DYSKUSJA</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY</b>	<b>103</b>
<b>9</b>	<b>PODSUMOWANIE</b>	<b>103</b>
	<b>ANEKS – OPIS ARKUSZA KALKULACYJNEGO</b>	<b>106</b>
	<b>ANEKS – PEER REVIEW</b>	<b>108</b>
	<b>SŁOWNIK</b>	<b>109</b>
	<b>OZNACZENIA, SKRÓTY I AKRONIMY</b>	<b>110</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO</b>	<b>111</b>
	<b>SPIS TABEL</b>	<b>113</b>
	<b>SPIS RYCIN</b>	<b>115</b>

## **SŁOWA KLUCZOWE**

tętnicze nadciśnienie płucne, analiza wpływu na budżet, epoprostenol, iloprost, treprostinil, bosentan, sildenafil

## **KEYWORDS**

*pulmonary arterial hypertension, budget impact analysis, epoprostenol, iloprost, treprostinil, bosentan, sildenafil*

## STRESZCZENIE

Celem niniejszego opracowania jest analiza wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji leków: bosentan (Tracleer), epoprostenol (Flolan), iloprost (Ventavis), sildenafil (Revatio), treprostinil (Remodulin) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie NYHA III/IV.

W opracowaniu porównywano dwa scenariusze – przedstawiający istniejącą praktykę i nowy scenariusz, opisujący sytuację w przypadku refundacji analizowanych, wyżej wymienionych leków. Rozważano pięcioletni horyzont czasowy, w ramach którego generowane są koszty i uzyskiwane efekty terapeutyczne. W analizie uwzględniono koszty analizowanych leków, koszty innych leków, koszty procedur medycznych. Uwzględniono zarówno koszty leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i działań niepożądanych leków. Jako miarę efektu terapeutycznego przyjęto liczbę chorych z poprawą stanu klinicznego, któremu odpowiada obniżenie klasy NYHA.

Dane epidemiologiczne uzyskano z opublikowanych badań zagranicznych (w zakresie zapadalności) oraz ankiety przeprowadzonej w ośrodkach leczących pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w Polsce (w zakresie chorobowości). Przeprowadzając badanie ankietowe uzyskano także informacje dotyczące standardów obecnie stosowanego leczenia (w zakresie stosowanych leków i procedur medycznych) oraz przewidywanych schematów farmakoterapii (struktura stosowania leków, stosowane terapie skojarzone) po zarejestrowaniu analizowanych leków i ich pełne dostępności. Na podstawie badań przedstawionych w przeglądzie systematycznym przyjęto dane dotyczące śmiertelności, częstości zmian stosowanych leków oraz prawdopodobieństwa uzyskania efektu terapeutycznego. W analizie uwzględniono także dane dotyczące importu docelowego analizowanych leków i generowane w związku z tym koszty.

Istniejąca praktyka scharakteryzowana jest poprzez określenie częstości stosowania poszczególnych leków i procedur. Nowy schemat postępowania określony został w modelu Markowa, w którym pacjent może otrzymywać kolejno różne terapie (także skojarzone) w zależności od występujących zdarzeń klinicznych.

W analizie rozważano cztery scenariusze różniące się wielkością analizowanej populacji. Scenariusz realistyczny oparto na średnich wartościach zapadalności i odsetka pacjentów z klasą NYHA III/IV obecnie leczonych w Polsce. Scenariusze optymistyczny i pesymistyczny oparto na granicach 95% przedziałów ufności dla oszacowań tych parametrów (to jest zapadalności i odsetka pacjentów z klasą NYHA III/IV). Rozważono także scenariusz oparty na przewidywanej na podstawie badań epidemiologicznych chorobowości (zakłada on, że liczba leczonych chorych odpowiada poziomowi chorobowości zarejestrowanemu we Francji i znacząco przekracza liczbę pacjentów pozostających obecnie pod opieką ośrodków specjalistycznych w Polsce).

Przewidywane koszty roczne w horyzoncie pięciu lat szacować można w kolejnych latach na: 10,3 mln PLN; 11,67 mln PLN; 12,89 mln PLN; 13,97 mln PLN; 14,92 mln PLN, natomiast po zarejestrowaniu wyżej wymienionych leków koszty te wzrosłyby odpowiednio do: 32,95 mln PLN; 36,8 mln PLN; 40,94 mln PLN; 45,02 mln PLN; 48,9 mln PLN, czyli łącznie odpowiednio o 22,65 mln PLN; 25,12 mln PLN; 28,05 mln PLN; 31,05 mln PLN; 33,98 mln PLN.

Główną składową kosztów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę stanowią koszty stosowanych leków, wynoszące w horyzoncie pięciu lat łącznie 72,26% kosztów całkowitych. Przy istniejącej praktyce niemal całość tych kosztów jest ponoszona na dwa leki (w drodze importu docelowego): treprostinil

(71,46% kosztów leków) i iloprost (24,04% kosztów leków). Zarejestrowanie i refundacja analizowanych leków dalej zwiększyłyby udział leków w całości kosztów do poziomu 91,31%. Bardziej równomierny byłby natomiast rozkład kosztów stosowania poszczególnych leków: bosentan (23,19%), epoprostenol (11,21%), iloprost (15,38%), syldenafil (16,21%), treprostynil (33,06% kosztów leków).

Proporcjonalne zmiany liczebności populacji przekładają się na niemal proporcjonalne zmiany kosztów. Dla dwóch alternatywnych scenariuszy – pesymistycznego i optymistycznego – zakres zmian kosztów w wyniku refundowania analizowanych leków w horyzoncie 5 lat wynosi w pierwszym roku analizy od 21,87 mln PLN do 23,52 mln PLN, zaś w ostatnim odpowiednio – od 28,72 mln PLN do 39,91 mln PLN. W analizie rozważono także scenariusz oparty na chorobowości docelowej, w którym wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika wynosi 26,5 mln PLN w pierwszym roku i 60,04 mln PLN w piątym.

Analiza wrażliwości wykazała, że parametry wejściowe wpływające w największym stopniu na wielkość ponoszonych kosztów i ich wzrost w wyniku zarejestrowania analizowanych leków to: ocena zapadalności (uwzględniona przez różne scenariusze), sposób konfekcjonowania leków, koszty analizowanych leków, a w szczególności bosentanu, syldenafilu i iloprostu, a także średnia masa ciała pacjenta.

Niewielki wpływ na wyniki analizy ma częstość stosowania pozostałych procedur medycznych, w tym także częstość stosowania tlenoterapii przez pacjentów otrzymujących którykolwiek z analizowanych leków.

Należy z drugiej strony odnotować, że rejestracja analizowanych leków spowoduje wzrost uzyskiwanych korzystnych efektów terapeutycznych, tj. obniżenia klasy NYHA. Zmiana istniejącej praktyki na nowy scenariusz spowoduje wzrost liczby tych efektów otrzymanych w horyzoncie pięciu lat o ok. 56% (z 326 do 510).

Najważniejsze ograniczenia niniejszej analizy to brak danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności na tętnicze nadciśnienie płucne w Polsce, specyfika polskiego rynku w obecnej chwili (tj. stosowanie leków generycznych zawierających syldenafil, leczenie pacjentów w ramach badań klinicznych) utrudniająca analizę kosztów istniejącej praktyki i możliwej ewolucji w nowym scenariuszu, brak wiarygodnych dowodów klinicznych wskazujących na wpływ stosowania analizowanych leków na redukcję konieczności stosowania innych procedur, a przez to generowanie oszczędności.

Wiele z tych ograniczeń zostanie wyeliminowanych dzięki realizacji w ramach programu POLKARD rejestru nadciśnienia płucnego tętniczego w latach 2007-2008. Z tego względu zasadne wydaje się zarekomendowanie ponownego przeprowadzenia analizy po zakończeniu rejestru.

## EXECUTIVE SUMMARY

*The aim of this study is to quantify the impact on the public payer's budget the reimbursement of the following medications: bosentan (Tracleer), epoprostenol (Flolan), iloprost (Ventavis), sildenafil (Revatio), treprostinil (Remodulin) in the treatment of NYHA III/IV pulmonary arterial hypertension.*

*Two scenarios were compared – one describing the existing practice and a new one, describing the anticipated situation after the full reimbursement of the analysed medications. A five-year time horizon was considered, within which the costs are incurred and the medical effects produced. The costs categories encompassed the cost of analysed drugs, the cost of other drugs and the cost of medical procedures (hospitalisations and outpatient visits). The costs of pulmonary arterial hypertension treatment as well as costs associated with drugs adverse effects were included. Clinical improvement defined as NYHA class decline rate was used to measure clinical outcomes.*

*Epidemiologic data were based on published foreign studies (incidence) and a survey conducted in all of the Polish centres for pulmonary hypertension management (prevalence). The survey results were used to determine current medical practice (drugs and other medical procedures use) and anticipated treatment practice after the analysed drugs' reimbursement (pattern use of analysed drugs, use of combined therapies). A systematic review was used as a source of data on: mortality rate, probabilities of therapy switch, probability of NYHA class improvement. The available information on costs generated by drugs imported and covered by the Ministry of Health was also used.*

*The current practice is characterized by the frequency of each drug/procedure use. The new practice is defined as the Markov model, in which the patient can receive various therapies (including combined therapies) depending on various clinical events.*

*Four scenarios differing in the target population number were analysed. The realistic scenario was based on point estimates of incidence rate and NYHA III/IV class proportion. The optimistic and pessimistic scenarios were based on upper and lower limits of 95% confidence intervals of the above parameters, respectively. Furthermore the fourth scenario was based on the pulmonary arterial hypertension prevalence estimated on French epidemiologic data.*

*The annual costs for the current practice scenario in the following five years amounted to (in consecutive years): 10.3 million PLN; 11.67 million PLN; 12.89 million PLN; 13.97 million PLN; 14.92 million PLN. For the new practice scenario the corresponding costs increased to: 32.95 million PLN; 36.8 million PLN; 40.94 million PLN; 45.02 million PLN; 48.9 million PLN (incremental cost difference of 22.65 million PLN; 25.12 million PLN; 28.05 million PLN; 31.05 million PLN; 33.98 million PLN).*

*The main component of current practice total costs were the costs of analysed drugs, representing 72.26% of all the costs in the five-year horizon. For the current practice scenario almost all of these costs were generated by two medications (imported and covered by the Ministry of Health): treprostinil and iloprost (71.46% and 24.04% of total drug costs, respectively). Reimbursement of analysed drugs further increased the contribution of the drug costs in total costs up to 91.31%. The costs distribution for analysed drugs was more balanced – bosentan (23.19%), epoprostenol (11.21%), iloprost (15.38%), sildenafil (16.21%), treprostinil (33.06% of total costs).*

*Proportional population changes resulted in almost proportional costs changes. For two scenarios, i.e. pessimistic and optimistic, the range of costs change resulting from reimbursement of analysed medications amounted to 21.87-23.52 million PLN and 28.72-39.91 million PLN*



*in the first and fifth year, respectively. In the scenario of France based prevalence incremental costs amounted to 26.5 and 60.04 million PLN in the first and fifth year, respectively. It should be stressed the last scenario was based on the prevalence rate and morbidity exceeding the current number of patients treated more than twice.*

*The sensitivity analysis revealed the key variables influencing basic analysis results were: incidence rate (changing between scenarios), drugs doses and administration, analysed drugs prices, especially bosentan, sildenafil and iloprost, and mean body weight.*

*Reimbursement of analysed drugs and their unrestricted availability increased the number of patients with NYHA class reduction. Switch between current practice to new practice increased that number by 56% (from 326 to 510).*

*The most important limitations of present study were: lack of specific epidemiological data on incidence and prevalence rate of pulmonary arterial hypertension in Poland, polish market specificity (i.e. common use of sildenafil generis, treating patients within clinical trials) obscuring actual costs of current practice, lack of credible clinical evidence on the impact of analysed drugs on the use of other procedures/drugs and associated savings.*

*These limitations could be eliminated with the national POLKARD registry of pulmonary hypertension patients in years 2007-2008. It is recommended to update the analysis based on data collected in the registry.*

# 1 CEL RAPORTU

Celem niniejszego opracowania jest analiza wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji leków: bosentan (Tracleer), epoprostenol (Flolan), iloprost (Ventavis), sildenafil (Revatio), treprostinil (Remodulin) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie NYHA III/IV w Polsce.

## 2 WPROWADZENIE

### 2.1 Definicja i klasyfikacja nadciśnienia płucnego

Krążenie płucne w warunkach prawidłowych cechuje się dużym przepływem i niskim ciśnieniem. Termin „nadciśnienie płucne” (ang. *pulmonary hypertension*) zastosowali po raz pierwszy Dresdale i Mitchom w 1951 roku, opisując jednostkę chorobową, której charakterystyczną cechą było podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej. Nadciśnienie płucne rozpoznaje się po stwierdzeniu w tętnicy płucnej średnich wartości ciśnienia przewyższających 25 mmHg w spoczynku lub 30 mmHg podczas wysiłku fizycznego. W zależności od wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej nadciśnienie płucne dzieli się na: łagodne (26-35 mmHg), umiarkowane (36-45 mmHg) i ciężkie (>46 mmHg) [25].

Pierwsza klasyfikacja nadciśnienia płucnego, przedstawiona w 1956 roku przez Wooda zawierała podział na pierwotne nadciśnienie płucne (o nieznannej etiologii) i nadciśnienie płucne wtórne (towarzyszące innym chorobom) [20]. W 1998 roku Światowa Organizacja Zdrowia wprowadziła nową klasyfikację, której celem było wyodrębnienie kategorii grupujących jednostki chorobowe o podobnej fizjopatologii, symptomatologii i odpowiedzi na leczenie. Podział ten został zmodyfikowany w 2003 roku [30].

Zgodnie z klasyfikacją Trzeciego Światowego Sympozjum Tętniczego Nadciśnienia Płucnego w Wenecji z 2003 roku wyróżnia się następujące kategorie tętniczego nadciśnienia płucnego:

- idiopatyczne;
- rodzinne;
- związane z:
  - chorobami tkanki łącznej;
  - wrodzonymi wadami serca z przeciekiem lewo – prawym;
  - nadciśnieniem wrotnym;
  - infekcją HIV;
  - zatruciem lekami i toksynami;
  - innymi zaburzeniami (choroby tarczycy, choroby spichrzeniowe glikogenu, choroba Gauchera, hemoglobinopatie, zespoły mieloproliferacyjne, splenektomia);
- związane z zajęciem naczyń żylnych lub włośniczek:
  - choroba zarostowa naczyń płucnych;
  - hemangiomatoza płucna;
- przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków.

## 2.2 Epidemiologia

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce. W maju 2007 roku rozstrzygnięty został konkurs w ramach programu POLKARD na rejestr tętniczego nadciśnienia płucnego w latach 2007-2008, którego wyniki mogą okazać się pomocne w przeprowadzaniu tego typu analiz w przyszłości [22]. Obecnie jednak takie dane nie są dostępne, stąd też ocenę chorobowości z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce przeprowadzono na podstawie ankiety rozesłanej do wszystkich zidentyfikowanych ośrodków zajmujących się specjalistyczną opieką nad tą grupą chorych [14].

Dokonując przeglądu piśmiennictwa napotkano dodatkowe utrudnienie, które stanowi fakt zmiany klasyfikacji nadciśnienia płucnego w 2003 roku. Dane epidemiologiczne m.in. z Izraela, USA, Japonii [2,16,18] opublikowane wcześniej przedstawiają chorobowość i zapadalność w podziale na pierwotne nadciśnienie płucne. Jedynym zidentyfikowanym przez autorów badaniem dotyczącym epidemiologii tętniczego nadciśnienia płucnego jest raport francuski z 2006 roku [15]. Na podstawie rejestru obliczono, iż chorobowość w populacji francuskiej wynosi 15 chorych na milion mieszkańców, zapadalność roczna 2,4 pacjentów na milion mieszkańców, a przeżycie roczne pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym – 88,4%. Pacjenci w III i IV klasie wydolności wg NYHA stanowili 75% chorych z rozpoznaniem tętniczym nadciśnieniem płucnym.

## 2.3 Patofizjologia, objawy kliniczne

U podłoża tętniczego nadciśnienia płucnego leżą morfologiczne zmiany w ścianach naczyń, powodujące wzrost oporu w krążeniu płucnym. Obserwuje się proliferację śródbłonna, rozrost fibroblastów i ich transformację w miofibroblasty, proliferację mięśni gładkich, pogrubienie błony wewnętrznej i środkowej tętnic płucnych oraz nadmierną syntezę i odkładanie się kolagenu w ścianach naczyń. Ponadto następuje obkurczenie tętniczek płucnych oraz stwierdza się zakrzepicę w świetle drobnych naczyń. Przebudowa ścian tętnic oraz zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami obkurczającymi i rozszerzającymi naczynia powoduje zwiększenie oporu w krążeniu płucnym, nadciśnienie płucne i przeciążenie ciśnieniowe prawej komory [31].

Tętnicze nadciśnienie płucne manifestuje się dusznością wysiłkową, zmęczeniem, osłabieniem, bólami w klatce piersiowej oraz omdleniami. Postęp choroby powoduje pojawianie się objawów niewydolności prawokomorowej, tj. powiększenia wątroby, wodobrzusza, poszerzenia żył szyjnych, obrzęków obwodowych oraz sinicy centralnej. Nie leczona choroba charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, mediana czasu przeżycia od momentu rozpoznania nie przekracza 3 lat [8].

## 2.4 Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego stosowane są następujące formy leczenia:

- leczenie nefarmakologiczne, tj. ograniczenie przebywania na dużych wysokościach, zapobieganie infekcjom, stosowanie skutecznej antykoncepcji, pomoc psychologa klinicznego;
- leczenie farmakologiczne, na które składa się tzw. leczenie standardowe oraz stosowanie nowych leków, działających na naczynia krążenia płucnego:
  - terapia standardowa polega na objawowym leczeniu prawokomorowej niewydolności serca (leki moczopędne, glikozydy naparstnicy), wykorzystaniu leków rozszerzających naczynia płucne u pacjentów, u których stwierdzono re-

aktywność naczyń płucnych (antagoniści kanału wapniowego) oraz stosowaniu leków przeciwzakrzepowych i przewlekłej tlenoterapii u chorych z hipokse-  
mią;

- w latach 90-tych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zostały wprowadzone nowe leki:
  - syntetyczna prostacyklina i jej analogi (epoprostenol, treprostinil, beraprost, iloprost);
  - antagoniści receptorów endoteliny-1 (bosentan, sitaksentan, ambrisentan);
  - inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil);

zgodnie z obecnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego, leki te są zalecane u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie III i IV NYHA [11];

- u chorych, u których choroba postępuje pomimo leczenia farmakologicznego, można wykonać zabieg septostomii przedsionkowej lub przeszczepienie płuc lub płuc i serca [17].

## 3 METODYKA ANALIZY

### 3.1 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres pięciu lat: od początku 2008 roku do końca 2012 roku. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [13] nie dyskontowano przyszłych kosztów i efektów.

Analizę wykonano w rozbiciu na miesięczne okresy (tj. częstości występowania zdarzeń klinicznych obliczano z dokładnością co do jednego miesiąca), przyjmując dla uproszczenia, że każdy miesiąc obejmuje 30,5 dnia (zaokrąglenie liczby dni do 30 spowodowałoby niedoszacowanie rocznych kosztów leczenia o ok. 1,37%). Wyniki przedstawiono zbiorczo dla każdego kolejnego roku.

### 3.2 Perspektywa analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy publicznego płatnika usług zdrowotnych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia (dotyczy obecnej praktyki, tj. pokrycia kosztów importu docelowego analizowanych leków).

### 3.3 Populacja

Populacją rozważaną w analizie są chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie III/IV wg NYHA.

W analizie wyróżniono dwie grupy pacjentów: chorych uprzednio zdiagnozowanych i poddanych leczeniu przed początkiem okresu analizy, oraz nowych chorych, którzy dołączają do analizowanej grupy w trakcie całego rozważanego okresu. Wielkość pierwszej grupy pacjentów odzwierciedla poziom chorobowości w momencie rozpoczęcia analizowanego okresu, zaś drugiej – poziom zapadalności.

Chorobowość ustalono bezpośrednio na podstawie wyników ankiet. Założono, że w momencie rozpoczęcia analizowanego okresu liczba chorych będzie równa liczbie znajdujących się obecnie pod opieką wszystkich 6 ankietowanych ośrodków (ankietowano wszystkie ośrodki leczące obecnie tętnicze nadciśnienie płucne w Polsce), w tym jednego ośrodka pediatrycznego, tj. 188 chorych w klasie NYHA III/IV spośród ogółu 308 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Zapadalność ustalono na podstawie danych z badania Humbert'a i wsp. [15], w którym wynosiła ona 2,4 na milion mieszkańców na rok. Na podstawie tego badania obliczono także 95% przedział ufności dla współczynnika zapadalności\* równy [1,97-2,83]. W badaniu zgłaszano zapadalność niezależnie od klasy NYHA. W niniejszej analizie odsetek pacjentów w rozważanej klasie NYHA III/IV oszacowano, wykorzystując wyniki ankiety (61,04% chorych). Na podstawie badania ankietowego obliczono także 95% przedział ufności dla odsetka pacjentów w klasie NYHA III/IV, otrzymując [55,59% - 66,49%].

Niepewność oszacowania wielkości populacji uwzględniono, definiując trzy scenariusze: realistyczny, optymistyczny i pesymistyczny, różniące się wielkością leczonej populacji (por.

---

\* Obliczony na podstawie danych z pracy Humbert'a i wsp. [15] dotyczących zgłaszanego współczynnika zapadalności (2,4) i liczby nowozdiagnozowanych chorych (121). Na podstawie tych informacji obliczono populację bazową i następnie obliczono klasyczny 95% przedział ufności dla estymatora frakcji.

rozd. 3.4). Scenariusz pesymistyczny zdefiniowano, przyjmując dolne granice przedziałów ufności dla zapadalności i odsetka pacjentów w klasie III/IV NYHA, tym samym zmniejszając leczoną populację. Scenariusz optymistyczny zdefiniowano wykorzystując górne granice tych przedziałów ufności.

Tak więc scenariusz realistyczny przewiduje zapadalność na poziomie 2,4 na milion mieszkańców, z czego 61,04% stanowią chorzy w klasie III/IV NYHA; scenariusz pesymistyczny odpowiednio – 1,97 i 55,59%; zaś scenariusz optymistyczny – 2,83 i 66,49%.

Rozważono także dodatkowy, czwarty, scenariusz – nazywany scenariuszem opartym na chorobowości – w którym uwzględniono dane o chorobowości określonej we Francji [15]. Z danych tych wynika, że oczekiwana chorobowość w Polsce może wynosić ok. 570 pacjentów. W scenariuszu tym założono, że z czasem wzrośnie liczba zdiagnozowanych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym tak, że w ostatnim piątym roku analizowanego horyzontu, liczba leczonych pacjentów wyniesie 570. W scenariuszu tym konieczne jest przyjęcie zapadalności na poziomie 5,4 na milion mieszkańców na rok, czyli ponad dwukrotnie większej niż wartość podstawowa. Podejście oparte na chorobowości jest bezpieczne z punktu widzenia budżetu płatnika i wzrostu liczby chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym. Należy jednak podkreślić, iż w obecnej chwili liczba chorych pozostających pod opieką ośrodków specjalistycznych jest znacząco mniejsza.

Liczba pacjentów leczonych w poszczególnych okresach zależy od chorobowości i zapadalności i jest taka sama w przypadku scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę i nowego. Wynika to z braku różnic w śmiertelności (por. rozdz. 3.4.1.3) związanej ze stosowaniem analizowanych leków.

Ze względu na małą liczbę wysokiej referencyjności ośrodków, a także małą liczbę pacjentów, nie rozważano alternatywnych scenariuszy wynikających z niepełnego rozpowszechnienia nowej technologii (a tym samym niepełnego zastępowania istniejącej technologii nową) czy nadużywania nowej technologii. Rozważając wpływ obowiązujących regulacji prawnych, wzięto pod uwagę pełną refundację (bądź pełne pokrycie kosztów leków w ramach programów terapeutycznych). Rozważanie współpłacenia ze strony pacjenta, z uwagi na wysokie ceny analizowanych leków, generowałoby bardzo duże koszty dla chorego i praktycznie uniemożliwiłoby leczenie.

## **3.4 Istniejąca praktyka i nowy scenariusz**

W analizie uwzględniono:

- tzw. scenariusz przedstawiający istniejącą praktykę, oznaczający kontynuowanie stosowanej dotychczas praktyki klinicznej i będący naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu;
- tzw. nowy scenariusz, oznaczający praktykę kliniczną po zarejestrowaniu i refundacji przez płatnika stosowania analizowanych leków: bosentanu, epoprostenolu, iloprostu, sildenafilu i treprostinilu.

### **3.4.1 Metody leczenia**

Poniżej opisano uwzględnione w opracowaniu metody postępowania klinicznego: procedury oraz leki. Lista ta została zbudowana w oparciu o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i wyniki badania ankietowego wśród polskich klinicystów leczących pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

### 3.4.1.1 Uwzględnione procedury

W analizie uwzględniono procedury szpitalne i ambulatoryjne z zakresu diagnostyki w kierunku nadciśnienia płucnego, okresowej kontroli stanu klinicznego w lecznictwie zamkniętym oraz ambulatorium, leczenia zaostrzeń stanu klinicznego oraz dodatkowych procedur (tlenoterapia).

Lista uwzględnionych procedur obejmuje:

- hospitalizacje:
  - diagnostyka w kierunku nadciśnienia płucnego (procedura NFZ nr 5.06.00.0000827);
  - leczenie zaostrzenia choroby (procedura NFZ nr 5.06.00.0001303);
  - okresowa kontrola stanu klinicznego (procedura NFZ nr 5.06.00.0001304);
  - zabieg septostomii przedsionkowej – kontraktowany jako procedura NFZ nr 5.06.00.0000827;
- porady ambulatoryjne:
  - porada I/II/III typu w poradni pulmonologicznej (procedury NFZ nr 5.01.01.1272001, 5.01.01.1272002, 5.01.01.1272003);
  - porada I/II/III typu w poradni kardiologicznej (procedury NFZ nr 5.01.01.1100001, 5.01.01.1100002, 5.01.01.1100003);
- inne:
  - tlenoterapia w warunkach domowych (procedura NFZ nr 5.10.00.0000006);

Ze względu na znikomą liczbę wykonanych przeszczepów płuc u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym na przestrzeni ostatnich lat (wśród ankietowanych ośrodków łącznie zaledwie trzech pacjentów pozostaje pod opieką po przeszczepie) i trudne do określenia ryzyko okołoperacyjne, jak i rokowanie chorych, nie uwzględniono kosztów wykonania przeszczepu płuc i opieki po przeszczepie.<sup>†</sup>

### 3.4.1.2 Uwzględnione leki

W analizie uwzględniono stosowanie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego następujących leków w podziale na grupy:

- analizowane leki:
  - bosentan;
  - epoprostenol;
  - iloprost;
  - sildenafil;
  - treprostinil;
- pozostałe leki:
  - leki przeciwzakrzepowe:
    - acenokumarol;
  - heparyny:
    - enoksaparyna;
    - heparyna niefrakcjonowana;
  - leki moczopędne:
    - furosemid;
    - spironolakton;

---

<sup>†</sup> Jednocześnie dołączony do opracowania arkusz kalkulacyjny pozwala na uwzględnienie dodatkowych, sparametryzowanych przez użytkownika procedur – por. także ANEKS – OPIS ARKUSZA KALKULACYJNEGO.

- hydrochlorotiazyd;
- torasemid;
- chlortalidon;
- tialorid;
- glikozydy naparstnicy
- antagoniści kanału wapnia:
  - diltiazem;
  - nifedypina;
  - amlodypina;
  - werapamil;
- inne:
  - enalapril.

W dalszej części opracowania stosowane są pojęcia *analizowane leki* i *pozostałe leki* według powyższej klasyfikacji.

### 3.4.1.3 Śmiertelność

Na podstawie danych z badania [15] przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wynosi 88,4% bez względu na stosowane leczenie (bez analizowanych leków, z analizowanymi lekami w monoterapii lub terapii skojarzonej). Przegląd systematyczny badań krótkoterminowych analizowanych leków dokonany przez AOTM [6] nie wykazał istotnej statystycznie poprawy przeżywalności chorych i tym samym nie ma podstaw do wnioskowania o różnicach w rokowaniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w zależności od zastosowanego leku.

Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu jest stałe w czasie. Na tej podstawie, na potrzeby modelu, obliczono jednomiesięczne prawdopodobieństwo zgonu, wynoszące 1,02%.<sup>‡</sup>

### 3.4.2 Scenariusz przedstawiający istniejącą praktykę

Scenariusz przedstawiający istniejącą praktykę został opracowany w oparciu o informacje zebrane w badaniu ankietowym ośrodków zajmujących się chorymi z tętnicznym nadciśnieniem płucnym i reprezentuje bieżącą, faktyczną praktykę kliniczną.

W scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę można rozważać trzy subpopulacje pacjentów:

- pacjentów, którzy nie otrzymują żadnego z analizowanych 5 leków;
- pacjentów, którzy otrzymują co najmniej jeden z analizowanych 5 leków bez generowania kosztów dla płatnika (NFZ lub Ministerstwa Zdrowia), np. w ramach badań klinicznych finansowanych przez firmy farmaceutyczne lub na własny koszt, przyjmując inny lek zawierający tę samą substancję czynną (np. Viagra®, Maxigra® zamiast Revatio®);
- pacjentów, którzy otrzymują co najmniej jeden z pięciu analizowanych leków, generując koszty dla płatnika (Ministerstwa Zdrowia) w związku z importem docelowym tych farmaceutyków.

---

<sup>‡</sup> Prawdopodobieństwo to dobrano tak, aby wynikające z niego prawdopodobieństwo przeżycia jednego roku było równe danym z badania Humbert'a i wsp. [15] i wyniosło 88,4%. Tak więc zachodzi równość:  $(1 - P_{\text{zgonMiesięczne}})^{12} = P_{\text{przeżyciaRoczne}}$ , gdzie  $P_{\text{zgonMiesięczne}}$  - prawdopodobieństwo zgonu w ciągu miesiąca,  $P_{\text{przeżyciaRoczne}}$  - prawdopodobieństwo przeżycia roku.

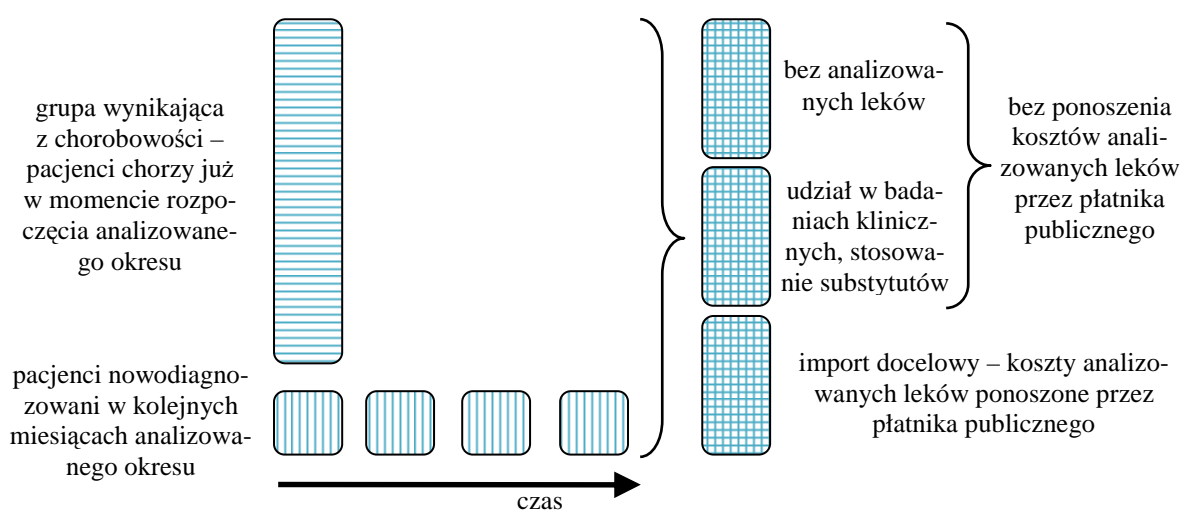


Na potrzeby analizy wpływu na budżet należy zauważyć, że dwie pierwsze subpopulacje nie generują kosztów analizowanych leków dla płatnika publicznego (choć subpopulacje te różnią się w sensie klinicznym w zakresie stosowanej farmakoterapii). Natomiast należy oszacować wielkość trzeciej subpopulacji, aby określić odsetek pacjentów otrzymujących analizowane leki finansowane przez płatnika publicznego.

Opisany powyżej podział populacji odnosi się zarówno do grupy pacjentów chorych w momencie rozpoczęcia analizowanego okresu, jak również do nowozdiagnozowanych pacjentów. W analizie obecnej praktyki założono, że funkcjonujące obecnie mechanizmy finansowania terapii pozostaną nie zmienione. Schemat podziału całej populacji przedstawia Rycina 1.

### Rycina 1.

#### Schemat leczenia i kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w podgrupach pacjentów w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę.



Częstość stosowania analizowanych leków finansowanych poprzez import docelowy obliczono w oparciu o liczbę udzielonych przez Ministerstwo Zdrowia zgód na import docelowy poszczególnych leków w 2006 roku (łącznie 90 zgód)<sup>§</sup>, które (po przeliczeniu na osobomiesiące terapii) odniesiono do liczby chorych oszacowanej na podstawie ankiet (przyjęto, że chorobowość w 2006 roku była równa liczbie obecnie leczonych pacjentów), to jest 188 pacjentów. Przyjęto także, że wszystkie zgody Ministerstwa Zdrowia dotyczyły pacjentów w klasie NYHA III/IV. W analizie nie uwzględniono zgód na import docelowy epoprostenolu, ponieważ jest on wykorzystywany (głównie w pediatrii) w innych wskazaniach niż leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego. Pozwoliło to na oszacowanie prawdopodobieństwa otrzymywania co najmniej jednego analizowanego leku w całej populacji, por. Tabela 1.

Częstości stosowania pozostałych leków i procedur (za wyjątkiem hospitalizacji związanej z diagnostyką tętniczego nadciśnienia płucnego i zabiegów septostomii przedsionkowej) obliczono na podstawie wyników badania ankietowego, przy czym dane z poszczególnych ośrodków, przy agregacji wazono liczbą pacjentów w klasie NYHA III/IV. Przyjęto, że te częstości są identyczne w trzech opisywanych powyżej subpopulacjach. Założenie to pozostaje bez

<sup>§</sup> Zgoda Ministerstwa Zdrowia obejmuje trzymiesięczny okres terapii, po którym konieczne jest wydanie nowej decyzji.

wpływu na wyniki obliczeń w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę, ma natomiast znaczenie przy definiowaniu nowego scenariusza (por. rozdz. 3.4.3.1).

Przyjęto, że hospitalizacja związana z diagnostyką tętniczego nadciśnienia płucnego jest wykonywana zawsze raz, jedynie w przypadku nowozdiagnozowanych pacjentów.

Częstość wykonywania septostomii przyjęto – po konsultacjach z klinicystą<sup>\*\*</sup> – na poziomie 0,4% miesięcznie (średnio 3 zabiegi septostomii rocznie w łącznej liczbie prowadzonych 63 pacjentów w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc).

Dawki analizowanych i pozostałych leków obliczono na podstawie ankiet; konfrontując ich zgodność z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie stwierdzono rozbieżności. Ze względu na fakt, że klinicyści polscy nie mają doświadczeń z epoprostenolem, jego dawkowanie przyjęto na podstawie danych z przeglądu systematycznego AOTM. Przy uśrednianiu dawek, które zależą od masy ciała pacjenta, przyjęto, że średnia masa ciała dorosłego wynosi 70 kg, zaś średnia masa dziecka – 37,16 kg.<sup>††</sup> Osobno obliczono średnie dawki wśród dorosłych i wśród dzieci, uśredniając dane z poszczególnych ośrodków, ważąc je liczbą pacjentów w klasie III/IV NYHA. Następnie obliczono średnią dawkę dla populacji, ważąc średnie dawki obliczonym na podstawie badania ankietowego udziałem dorosłych (96,81%) i dzieci (3,19%) w populacji pacjentów. Wyniki powyższych obliczeń zestawiono poniżej w tabelach.

#### Tabela 1.

#### Częstość stosowania i dawkowanie analizowanych leków w ramach scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.

Lek	Dawka dobową	Liczba osobomiesięcy terapii, wg zgód MZ	Prawdopodobieństwo stosowania w danym miesiącu
bosentan	244,90 mg	3 (1 zgoda)	0,13%
epoprostenol	30 ng/kg/min	0 (0 zgód)	0%
iloprost	6,15 amp.	117 (39 zgód)	5,19%
sylденаfil	59,14 mg	0 (0 zgód)	0%
treprostynil	22,82 ng/kg/min	150 (50 zgód)	6,65%

Dodatkowo, w analizie wrażliwości, uwzględniono nieidealne konfekcjonowanie, to jest zużywanie jedynie części tabletki/ampułki, co może spowodować wzrost stosowanych faktycznie średnich dawek. W scenariuszu tym zastąpiono przedstawione powyżej średnie dawki, pełnymi dostępnymi dawkami, tj. przyjęto dawkę bosentanu równą 250 mg, sylденаfilu – 60 mg i iloprostu – 7 ampulek.

<sup>\*\*</sup> Komunikacja bezpośrednia z dr. n. med. M. Kurzyną, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, dnia 26 sierpnia 2007 r.

<sup>††</sup> Na podstawie informacji dotyczących aktualnie prowadzonych pacjentów uzyskanych z Centrum Zdrowia Dziecka – komunikacja bezpośrednia pocztą elektroniczną z prof. W. Kawalec i dr M. Żuk z dnia 23 sierpnia 2007 r.

**Tabela 2.**

**Częstość stosowania i dawkowanie pozostałych leków w ramach scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.**

<b>Lek</b>	<b>Dawka dobową</b>	<b>Częstość stosowania w całej populacji</b>
<i>antykoagulanty:</i>		
acenokumarol	3,24 mg	62,18%
<i>heparyny:</i>		
enoksaparyna	65,75 mg	21,22%
heparyna niefrakcjonowana	10 000 j.m.	0,43%
<i>leki moczopędne:</i>		
furosemid	88,3 mg	60,60%
spironol	65,59 mg	66,84%
hydrochlorotiazyd	25,16 mg	8,70%
torasemid	25 mg	10,96%
chlortalidon	38,74 mg	14,79%
tialorid	25 mg	0,32%
<i>glikozydy naparstnicy:</i>		
digoksyna 0,25 mg	0,12 mg	23,94%
digoksyna 0,1 mg	0,1 mg	0,32%
<i>antagoniści kanału wapnia:</i>		
diltiazem	211,68 mg	9,02%
nifedypina	60 mg	1,01%
amlodypina	7,5 mg	0,43%
werapamil	240 mg	28,24%
<i>inne:</i>		
enalapril	13 mg	0,96%

**Tabela 3.**  
**Częstość stosowania procedur medycznych w ramach scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.**

Procedura (kod NFZ)	Średnia liczba wykonywania procedury w ciągu roku	Miesięczne prawdopodobieństwo zastosowania procedury
<i>hospitalizacje:</i>		
diagnostyka w kierunku tętniczego nadciśnienia płucnego (5.06.00.0000827)	stosowana raz u wszystkich nowozdiagnozowanych chorych	n.a.
leczenie zaostrzenia choroby (5.06.00.0001303)	1,68	14,01%
okresowa kontrola stanu klinicznego (5.06.00.0001304)	1,47	12,28%
septostomia przedsiionkowa (5.06.00.0000827)	0,05	0,4%
<i>ambulatorium:</i>		
porada I typu w poradni pulmonologicznej (5.01.01.1272001)	0,04	0,35%
porada II typu w poradni pulmonologicznej (5.01.01.1272002)	0,09	0,71%
porada III typu w poradni pulmonologicznej (5.01.01.1272003)	1,09	9,09%
porada I typu w poradni kardiologicznej (5.01.01.1100001)	0,27	2,22%
porada II typu w poradni kardiologicznej (5.01.01.1100002)	2,49	20,74%
porada III typu w poradni kardiologicznej (5.01.01.1100003)	1,88	15,65%
<i>inne:</i>		
tlenoterapia w warunkach domowych (5.10.00.0000006)		34,98%

### 3.4.3 Nowy scenariusz postępowania

Nowy scenariusz postępowania zakłada refundację analizowanych leków. Kluczowym elementem przy definiowaniu nowego scenariusza jest rozróżnienie między pacjentami leczonymi już przed rozpoczęciem analizowanego okresu (chorobowość), a chorymi, którzy dołączają do analizowanej populacji w miarę upływu czasu, jako nowozdiagnozowane zachorowania (zapadalność), por. rozdz. 3.3. Poniżej zdefiniowane są subpopulacje pacjentów oparte na tym rozróżnieniu, jak również na różnicach w stosowanych metodach leczenia na początku analizowanego okresu.

### 3.4.3.1 Wyróżnione subpopulacje pacjentów

W analizie nowego scenariusza postępowania rozróżniono grupę pacjentów chorych już na początku okresu objętego analizą (tzw. *grupa wynikająca z chorobowości*) oraz grupę pacjentów włączanych do rozważanej populacji, tj. nowozdiagnozowanych pacjentów (tzw. *grupa wynikająca z zapadalności*).

Założono, że grupa pacjentów wynikająca z zapadalności będzie leczona zgodnie ze złożonym schematem postępowania, opisanym dalej i uwzględniającym możliwość zmiany stosowanego leku (ze względu na działania niepożądane) oraz stosowania terapii skojarzonych (włączanie drugiego leku w przypadku nieskuteczności monoterapii).

Z kolei wśród grupy pacjentów wynikającej z chorobowości wyróżnić można dwie dalsze podgrupy – pacjentów, którzy przed analizowanym okresem są leczeni z użyciem analizowanych leków (niezależnie od źródła finansowania: import docelowy, badania kliniczne, stosowanie innych leków zawierających tę samą substancję aktywną), oraz pacjentów, u których analizowane leki nie są stosowane. Udział obu tych podgrup określono na podstawie wyników badania ankietowego. Dla poszczególnych ośrodków obliczono odsetki pacjentów otrzymujących poszczególne analizowane leki i od sumy tych odsetków, aby uwzględnić fakt stosowania terapii skojarzonych, odjęto odsetek pacjentów otrzymujących dwa analizowane leki jednocześnie, dzięki czemu uniknięto podwójnego liczenia.<sup>‡‡</sup> Następnie obliczono średnią ważoną liczbą leczonych pacjentów w klasie NYHA III/IV. W skali kraju odsetek pacjentów leczonych z użyciem analizowanych leków wyniósł 32,11%. Prawdopodobieństwa stosowania poszczególnych leków obliczono bezpośrednio na podstawie badania ankietowego i przedstawia je Tabela 4. Dawkowanie obliczono identycznie, jak w przypadku scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.

**Tabela 4.**

**Częstość stosowania i dawkowanie analizowanych leków w ramach nowego scenariusza w podgrupie chorych, którzy w momencie rozpoczęcia analizowanego okresu otrzymują co najmniej jeden analizowany lek.**

Lek	Dawka dobową	Prawdopodobieństwo stosowania w danym miesiącu terapii
bosentan	244,90 mg	2,58%
epoprostenol	30 ng/kg/min	0%
iloprost	6,15 amp.	23,96%
sildenafil	59,14 mg	58,96%
treprostinil	22,82 ng/kg/min	23,67%

W analizie założono, że wśród pacjentów z pierwszej wyżej zdefiniowanej podgrupy, tj. leczonych już przed okresem analizy z użyciem analizowanych leków (niezależnie od źródła finansowania) struktura stosowania analizowanych leków osiągnęła już stan stacjonarny, tzn. nie należy oczekiwać zmian tej struktury w wyniku zmian terapii lub dołączania nowych leków. Tak więc stosowane u tej części pacjentów metody leczenia określone są wynikami badania ankietowego i w zakresie częstości stosowania pozostałych leków i procedur medycznych są identyczne, jak te określone w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę.

<sup>‡‡</sup> W badaniu ankietowym nie stwierdzono przypadku stosowania terapii skojarzonej trzema lub więcej analizowanymi lekami.

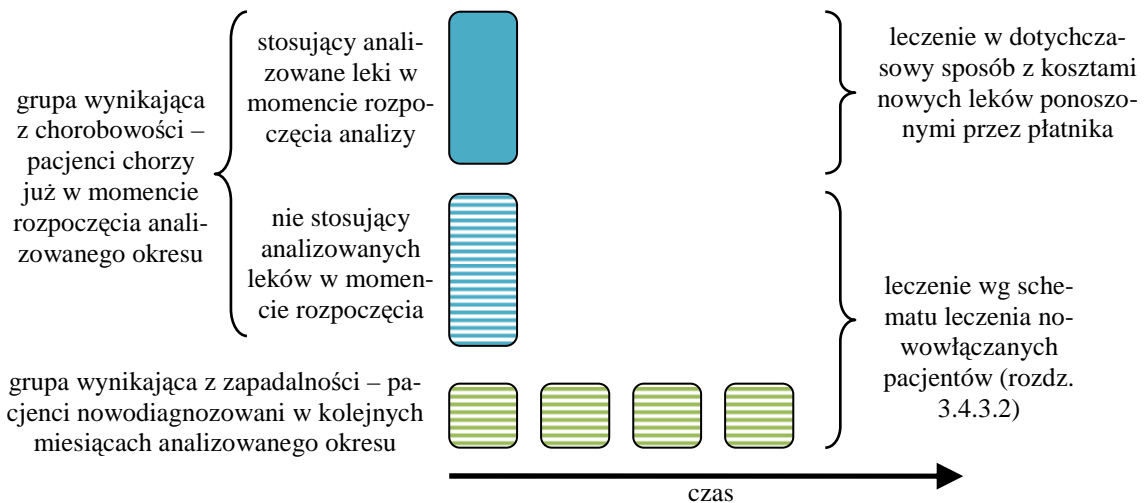
Oczywistą różnicą jest fakt finansowania analizowanych leków przez płatnika publicznego. W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci z grupy wynikającej z chorobowości są od początku analizowanego okresu leczenia z użyciem analizowanych leków, finansowanych przez płatnika publicznego.<sup>§§</sup> Tak więc pacjenci dotychczas przyjmujący leki sponsorowane przez firmę lub finansowane przez nich samych, będą otrzymywali te same leki refundowane w ramach publicznej opieki zdrowotnej.

W analizie przyjęto dalej, że pacjenci z drugiej z tych podgrup, tj. nie leczeni analizowanymi lekami w momencie rozpoczęcia okresu objętego analizą, będą od momentu rozpoczęcia analizowanego okresu leczenia identycznie, jak pacjenci nowozdiagnozowani, tj. jak grupa wynikająca z zapadalności. Wynika to z faktu, że pacjenci ci są *de facto* nowowłączani do terapii z użyciem analizowanych, w tym scenariuszu powszechnie dostępnych, leków. W rozdziale 3.4.3.2 przedstawiono schematy leczenia pacjentów nowowłączanych do leczenia analizowanymi lekami.

Rycina 2 przedstawia schemat podziału populacji pacjentów na podgrupy.

### Rycina 2.

#### Schemat włączania pacjentów do rozważanych metod leczenia w nowym scenariuszu.



#### 3.4.3.2 Schemat leczenia nowowłączanych pacjentów

Sposób leczenia nowowłączanych pacjentów przy założeniu pełnej dostępności analizowanych leków skonstruowano w oparciu o wyniki badania ankietowego wśród klinicystów polskich.

Założono, że częstość stosowania procedur medycznych oraz pozostałych leków będą takie same, jak w przypadku scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę (tabela 2 i tabela 3).

Stosowanie analizowanych leków opisano z użyciem modelu Markowa, w którym stany oznaczają stosowany analizowany lek lub terapię skojarzoną, prawdopodobieństwo początkowe znalezienia się w danym stanie oznacza strukturę stosowanych terapii pierwszego rzutu, zaś prawdopodobieństwa przejść wynikają z prawdopodobieństw decyzji klinicznych doty-

<sup>§§</sup> Załączony do niniejszego opracowania arkusz kalkulacyjny pozwala na wydłużenie okresu włączania nowych analizowanych leków do 12 miesięcy. Wówczas niewłączona część pacjentów, do momentu włączenia, jest leczona, jak w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę, tj. bez generowania kosztów analizowanych leków dla płatnika publicznego.

czących zmiany stosowanych leków (podyktowane występowaniem działań niepożądanych i nieskutecznością monoterapii).

Na podstawie informacji uzyskanych w badaniu ankietowym założono, że w pierwszym rzucie analizowane leki będą stosowane jedynie w monoterapii. Częstość stosowania poszczególnych leków, obliczoną na podstawie wyników ankiet, przedstawia Tabela 5.

**Tabela 5.**

**Częstość stosowania i dawkowanie analizowanych leków pierwszego rzutu.**

Lek	Dawka dobową	Częstość stosowania (% chorych)
bosentan	244,90 mg	25,07%
epoprostenol	30 ng/kg/min	5,46%
iloprost	6,15 amp.	6,58%
syldenafile	59,14 mg	57,43%
treprostynil	22,82 ng/kg/min	5,46%

Założono, że zmiana terapii może nastąpić w dwóch przypadkach:

- wystąpienia działań niepożądanych;
- braku skuteczności leczenia.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych założono, że nastąpi zmiana leku na inny analizowany lek z innej grupy farmakologicznej, np. w przypadku stosowania bosentanu istnieje możliwość zmiany leczenia na sylденаfile lub jeden z leków z grupy prostacykliny i jej analogów, natomiast w przypadku stosowania np. epoprostenolu możliwa jest zmiana na bosentan lub sylденаfile. Prawdopodobieństwa zmiany na konkretny lek nie zostały wyliczone na podstawie ankiety, ze względu na trudności klinicystów w ocenie prawdopodobnych kolejnych kroków terapii wynikających z wystąpienia działań niepożądanych. Zamiast tego względną częstość zmian na epoprostenol, iloprost i treprostynil oszacowano na podstawie badania ankietowego (jako ich względną częstość stosowania w ramach przewidywanej docelowej struktury rozpowszechnienia leków). Prawdopodobieństwo zmiany leku na bosentan lub sylденаfile równe 50% przyjęto na podstawie opinii eksperta. Prawdopodobieństwa zmian leczenia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawia Tabela 6.

**Tabela 6.**

**Prawdopodobieństwa zmian stosowanych leków w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.**

Z leku:	Na lek:				
	bosentan	epoprostenol	iloprost	syldenafile	treprostynil
<b>bosentan</b>		4,65%	24,67%	50%	20,68%
<b>epoprostenol</b>	50%			50%	
<b>iloprost</b>	50%			50%	
<b>syldenafile</b>	50%	4,65%	24,67%		20,69%
<b>treprostynil</b>	50%			50%	

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych zmuszających do zmiany leku przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego AOTM. Dla wszystkich badań cytowanych

w przeglądzie obliczono miesięczne prawdopodobieństwo wycofania z badania wynikające z działań niepożądanych (przyjmując równomierne rozłożenie prawdopodobieństwa w czasie).\*\*\* W przypadku dostępności kilku badań dla jednego leku, prawdopodobieństwa te uśredniono, ważąc poszczególne badania liczbą uczestniczących pacjentów. Przyjęto, że 4,33 tygodnie terapii równe są jednemu miesiącowi. Wyniki obliczeń przedstawia tabela 7.

**Tabela 7.**  
**Miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zmiany leku.**

Lek	Badania	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane: n/N; %	Czas trwania badań (zakres)	Obliczone miesięczne prawdopodobieństwo
bosentan	[7,26,4,9],	17/262; 6,49%	16-28 tyg.	1,74%
epoprostenol	[5]	2/41; 4,88%	12 tyg.	1,79%
iloprost	[24]	4/101; 3,96%	12 tyg.	1,45%
syldenafilem	[9] <sup>†††</sup>	2/207; 0,97%	12 tyg.	0,35%
treprostynil	[29]	18/233; 7,73%	12 tyg.	2,86%

W przypadku wystąpienia braku skuteczności leczenia założono, że nastąpi dołączenie drugiego leku (terapia skojarzona). Rozważano trzy terapie skojarzone (możliwość skojarzenia leków z dwóch różnych grup farmakologicznych, wg wyników badania ankietowego): sylденаfilem + bosentan, sylденаfilem + iloprost, sylденаfilem + treprostynil.<sup>†††</sup> Względną częstość zmiany na terapię skojarzoną z monoterapii epoprostenolem lub syldenafilem oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego (jako ich względną częstości stosowania w ramach raportowanych terapii skojarzonych). Prawdopodobieństwa zmiany monoterapii na leczenie skojarzone pod warunkiem wystąpienia braku skuteczności dotychczas stosowanego leku przedstawia Tabela 8.

**Tabela 8.**  
**Prawdopodobieństwa zmiany monoterapii na leczenie skojarzone pod warunkiem wystąpienia braku skuteczności dotychczas stosowanego leku.**

Z leku:	Na terapię skojarzoną:		
	syldenafilem+bosentan	syldenafilem+iloprost	syldenafilem+treprostynil
bosentan	100%		
epoprostenol	5,42%	39,35%	55,23%
iloprost		100%	
syldenafilem	5,42%	39,35%	55,23%
treprostynil			100%

\*\*\* Jeśli przez p oznaczymy prawdopodobieństwo wycofania w okresie n miesięcy, to prawdopodobieństwo wycofania w okresie jednego miesiąca, oznaczane p\*, jest określone zależnością:  $(1-p^*)^n = 1-p$ .

††† Z uwagi na brak precyzyjnych informacji w publikacji założono, że połowa raportowanych działań niepożądanych wystąpiła w grupie syldenafilu

††† Polscy eksperci nie podawali możliwości stosowania innych kombinacji leków.



Prawdopodobieństwo wystąpienia braku skuteczności zmuszającego do rozpoczęcia terapii skojarzonej zaczerpnięto z przeglądu systematycznego AOTM. Przyjęto, że do rozpoczęcia terapii skojarzonej prowadzi wystąpienie takich punktów końcowych badania, jak: nasilenie objawów klinicznych choroby (w przypadku iloprostu) lub pogorszenie stanu klinicznego (dla bosentanu, syldenafilu lub treprostinilu). Z powodu braku takich danych w przypadku epoprostenolu, jako zmniejszenie skuteczności klinicznej stosowanego leczenia przyjęto zmniejszenie wydolności fizycznej wg klasyfikacji NYHA. Dla wszystkich badań cytowanych w przeglądzie obliczono miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia braku skuteczności klinicznej (przyjmując równomierne rozłożenie prawdopodobieństwa w czasie). W przypadku dostępności kilku badań dla jednego leku, prawdopodobieństwa te uśredniono, ważąc poszczególne badania liczbą uczestniczących. Wyniki obliczeń przedstawia tabela 9.

**Tabela 9.**

**Miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia braku skuteczności prowadzącego do zastosowania terapii skojarzonej.**

Lek	Badania	Odsetek pacjentów, u których wystąpił brak skuteczności, n/N; %	Czas trwania badań (zakres)	Obliczone miesięczne prawdopodobieństwo
bosentan	[7,26]	4/134; 2,99%	16-18 tyg.	0,77%
epoprostenol*	[5]	5/40; 12,5%	12 tyg.	4,7%
iloprost	[24]	5/101; 4,95%	12 tyg.	1,82%
syldenafil	[10]	3/207; 1,45%	12 tyg.	0,53%
treprostinil	[29]	6/233; 2,58%	12 tyg.	0,94%

\* w przypadku epoprostenolu jako pogorszenie skuteczności leczenia przyjęto zmianę na wyższą klasę wg NYHA

## 3.5 Uwzględnione koszty

### 3.5.1 Ceny leków

Ceny wszystkich analizowanych leków uzyskano za pośrednictwem AOTM od producentów. W przypadku leków, które są stosowane w warunkach ambulatoryjnych (bosentan, syldenafil, iloprost) przyjęto cenę brutto (tj. przyjęte ceny uwzględniały marżę hurtową i detaliczną). W przypadku leków stosowanych w warunkach szpitalnych (epoprostenol, treprostinil) uwzględniano jedynie marżę hurtową.<sup>§§§</sup>

W obliczeniach przyjęto średnią cenę jednego miligrama.

W przypadku treprostinilu producent leku proponuje zastosowanie tzw. mechanizmu *price volume agreement* (PVA), ograniczającego ryzyko płatnika publicznego poniesienia znacznych kosztów leczenia pacjenta w danym roku. Porozumienie to oznaczałoby, że koszty rocznego leczenia powyżej sumy 380 000 PLN są w całości pokrywane przez producenta. W niniejszej analizie porozumienie to uwzględniono, korygując wyjściową cenę leku, a nie uwzględniając bezpośrednio mechanizm PVA. Wielkość korekty obliczono w następujący sposób. Rozważono hipotetyczną grupę 244 pacjentów (por. rozdz. 4.1) włączanych do leczenia w ciągu roku. W grupie tej znajdowali się pacjenci chorzy już na początku roku (zatem leczeni 12 miesięcy) oraz włączani w ciągu kolejnych miesięcy (i leczeni średnio 11,5 mie-

<sup>§§§</sup> Uwzględniono VAT 7% i marżę hurtową 8,91% liczoną od ceny z marżą hurtową.

siąca, 10,5 miesiąca, ..., 0,5 miesiąca). Średni koszt leczenia jednego pacjenta przy uwzględnieniu mechanizmu PVA i z jego pominięciem w poszczególnych grupach włączanych w kolejnych miesiącach obliczono metodą symulacyjną (1000 powtórzeń). Średni koszt był obliczony przy przyjęciu stałej dawki leku na kilogram masy ciała (por. Tabela 1, rozdz. 3.4.1.1), natomiast uwzględniono zróżnicowanie masy ciała poszczególnych pacjentów. Jako średnią masę ciała przyjęto 68,95 kg (por. rozdz. 3.4.2, s. 18), natomiast jako odchylenie standardowe masy ciała 10 kg na podstawie badań klinicznych [1,12,21,32]. Następnie obliczono średni koszt leczenia całej grupy pacjentów włączanych w ciągu roku z i bez uwzględnienia mechanizmu PVA. W wyniku otrzymano, że uwzględnienie PVA redukuje całkowity koszt o 11,8%. Taki współczynnik korekty zastosowano do wyjściowej ceny leku i tak skorygowaną cenę wykorzystano w analizie, dzięki czemu uzyskane wyniki uwzględniają PVA.

Ceny analizowanych leków przedstawia Tabela 10. Ceny pozostałych leków przedstawia Tabela 11.

**Tabela 10.**

**Ceny leków użyte w analizie – analizowane leki.**

Lek	Postać	Cena (PLN)
bosentan	125 mg x 56 tab	13 630
epoprostenol	0,5 mg x 12 amp	5 638,38
	1,5 mg x 12 amp	12 122,52
	uśredniona cena 1 mg	806,6
iloprost	30 amp	2 204,4
syldenafile	20 mg x 90 tab	2 899,32
treprostynil	1 mg/ml x 20 ml	13 548,03
	2,5 mg/ml x 20 ml	23 586,67
	5 mg/ml x 20 ml	40 185,98
	uśredniona cena 1 mg	516
	cena 1 mg (PVA)	456

**Tabela 11.**

**Ceny leków użyte w analizie – pozostałe leki.**

Lek	Postać	Wartość refundacji (PLN)
acenokumarol	4 mg, 60 szt.	7,52
enoksaparyna	60 mg w amp., 2 amp.	29,45
heparyna niefrakcjonowana	5000 j.m. w 0,2 ml, 10 amp.	15,67
furosemid	40 mg, 30 tabl.	0,54
spironol	25 mg, 100 szt.	8,71
hydrochlorotiazyd	25 mg, 30 tabl.	0
torasemid	10 mg, 30 tabl.	0
chlortalidon	50 mg, 20 szt.	0
tialorid	55 mg	3,99
digoxyna	0,25 mg, 30 szt.	0
bemecor	0,1 mg, 30 szt.	0
diltiazem	60 mg, 100 tabl.	11,1
nifedypina	10 mg, 50 szt.	0
amlodypina	10 mg, 30 szt.	9,04
werapamil	120 mg, 40 szt.	3,42
enalapril	10 mg, 30 szt.	0

### 3.5.2 Ceny wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji

W opracowaniu uwzględniono koszty procedur związanych zarówno z hospitalizacjami, jak i leczeniem ambulatoryjnym. Ich koszty obliczono na podstawie kontraktów NFZ z poszczególnymi ośrodkami, uśredniając koszty poszczególnych procedur pomiędzy ośrodkami i ważąc liczbą chorych leczonych w poszczególnych ośrodkach.

W każdym ośrodku koszt procedury obliczono, mnożąc liczbę punktów przez wartość jednego punktu, przy czym wartość punktu zwiększono uprzednio, aby uwzględnić dodatkowe środki przekazywane świadczeniodawcom przez NFZ z tytułu ustawy z dnia 22 lipca 2006 roku o przekazaniu środków finansowych na wzrost wynagrodzeń. Korekta ta była przeprowadzona w taki sposób, że całość dodatkowej przekazywanej kwoty rozdzielono pomiędzy wszystkie kontraktowane procedury w danym ośrodku proporcjonalnie do łącznej wartości tych procedur. Dane indywidualne przedstawia Tabela 12.

Należy zaznaczyć, że z uwagi na propozycję zmian zasad kontraktowania procedur medycznych w 2008 roku (propozycja zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [23]), może mieć miejsce zmiana wyceny niektórych świadczeń w porównaniu z rokiem 2007 i tym samym konieczna będzie stosowna korekta przedstawionych obliczeń.

**Tabela 12.****Ceny procedur w poszczególnych ośrodkach.**

Nazwa procedury	Kod NFZ	Liczba punktów	Cena bazowa punktu (PLN)	Korekta	Cena skorygowana punktu (PLN)	Koszt procedury (PLN)
<i>Wojewódzki Szpital im. J. Babińskiego we Wrocławiu</i>						
nadciśnienie płucne tętnicze / zakrzepowo-zatorowe-diagnostyka	5.06.00.0000827	500	11	49,69%	16,47	8 232,93
nadciśnienie płucne, tętnicze / zakrzepowo-zatorowe leczenie zaostrzenia	5.06.00.0001303	300	11	49,69%	16,47	4 939,76
nadciśnienie płucn, tętn./zakrzep.-zatorowe okresowa ocena st. zaawansowania	5.06.00.0001304	220	11	49,69%	16,47	3 622,49
<i>Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie</i>						
nadciśnienie płucne tętnicze / zakrzepowo-zatorowe-diagnostyka	5.06.00.0000827	500	11	16,75%	12,84	6 421,03
porada I typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101001	2,1	8,8	18,07%	10,39	21,82
porada II typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101002	4,2	8,8	18,07%	10,39	43,64
porada III typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101003	7,35	8,8	18,07%	10,39	76,37
<i>Szpital Uniwersytecki w Krakowie</i>						
nadciśnienie płucne tętnicze / zakrzepowo-zatorowe-diagnostyka	5.06.00.0000827	500	11	17,06%	12,88	6 438,15
nadciśnienie płucne, tętnicze / zakrzepowo-zatorowe leczenie zaostrzenia	5.06.00.0001303	300	11	17,06%	12,88	3 862,89
nadciśnienie płucn, tętn./zakrzep.-zatorowe okresowa ocena st. zaawansowania	5.06.00.0001304	220	11	17,06%	12,88	2 832,79
porada I typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101001	2,1	7,8	15,59%	9,02	18,93
porada II typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101002	4,2	7,8	15,59%	9,02	37,87
porada III typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101003	7,35	7,8	15,59%	9,02	66,27
<i>Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze</i>						
nadciśnienie płucne tętnicze / zakrzepowo-zatorowe-diagnostyka	5.06.00.0000827	500	10	15,9%	11,59	5 794,87
nadciśnienie płucne, tętnicze / zakrzepowo-zatorowe leczenie zaostrzenia	5.06.00.0001303	300	10	15,9%	11,59	3 476,92
nadciśnienie płucn, tętn./zakrzep.-zatorowe okresowa ocena st. zaawansowania	5.06.00.0001304	220	10	15,9%	11,59	2 549,74

Nazwa procedury	Kod NFZ	Liczba punktów	Cena bazowa punktu (PLN)	Korekta	Cena skorygowana punktu (PLN)	Koszt procedury (PLN)
porada I typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101001	2,1	7,49	16,93%	8,76	18,39
porada II typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101002	4,2	7,49	16,93%	8,76	36,78
porada III typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101003	7,35	7,49	16,93%	8,76	64,37
<i>Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej – Szpital Specjalistyczny w Zabrze</i>						
nadciśnienie płucne tętnicze / zakrzepowo-zatorowe-diagnostyka	5.06.00.0000827	500	10	16,54%	11,65	5 827,25
nadciśnienie płucne, tętnicze / zakrzepowo-zatorowe leczenie zaostrzenia	5.06.00.0001303	300	10	16,54%	11,65	3 496,35
nadciśnienie płucn, tętn./zakrzep.-zatorowe okresowa ocena st. zaawansowania	5.06.00.0001304	220	10	16,54%	11,65	2 563,99
porada I typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101001	2,1	7,02	17,7%	8,26	17,35
porada II typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101002	4,2	7,02	17,7%	8,26	34,7
porada III typu w poradni kardiologicznej	5.01.01.1101003	7,35	7,02	17,7%	8,26	60,73
<i>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie</i>						
nadciśnienie płucne tętnicze / zakrzepowo-zatorowe-diagnostyka	5.06.00.0000827	500	11	15,99%	12,76	6 379,33
nadciśnienie płucne, tętnicze / zakrzepowo-zatorowe leczenie zaostrzenia	5.06.00.0001303	300	11	15,99%	12,76	3 827,60
nadciśnienie płucn, tętn./zakrzep.-zatorowe okresowa ocena st. zaawansowania	5.06.00.0001304	220	11	15,99%	12,76	2 806,91
porada I typu w poradni pulmonologicznej	5.01.01.1240001	2,28	8,8	15,41%	10,16	23,15
porada II typu w poradni pulmonologicznej	5.01.01.1240002	4,56	8,8	15,41%	10,16	46,31
porada III typu w poradni pulmonologicznej	5.01.01.1240003	7,98	8,8	15,41%	10,16	81,04
zabieg septostomii przedsionkowej	5.06.00.0000827	500	11	15,99%	12,76	6 379,33
tlenoterapia w warunkach domowych (miesięczna)	5.10.00.0000006	32	8,5	8,75%	9,24	295,81

Dane po zagregowaniu przedstawia Tabela 13.

**Tabela 13.**  
**Ceny procedur użyte w analizie.**

Kod procedury	Opis procedury	Koszty procedury (PLN)
5.10.00.0000006	tlenoterapia w warunkach domowych (miesięcznie)	295,81
5.06.00.0000827	nadciśnienie płucne tętnicze / zakrzepowozatorowe-diagnostyka	6 325,83
5.06.00.0001303	nadciśnienie płucne, tętnicze / zakrzepowozatorowe leczenie zaostrzenia	3 793,61
5.06.00.0001304	nadciśnienie płucn, tętn./zakrzep.-zatorowe okresowa ocena st. zaawansowania	2 781,98
	Septostomia	6 379,33
5.01.01.1272001	porada I typu w poradni pulmonologicznej	23,15
5.01.01.1272002	porada II typu w poradni pulmonologicznej	46,31
5.01.01.1272003	porada III typu w poradni pulmonologicznej	81,04
5.01.01.1100001	porada I typu w poradni kardiologicznej	18,73
5.01.01.1100002	porada II typu w poradni kardiologicznej	37,47
5.01.01.1100003	porada III typu w poradni kardiologicznej	65,58

### 3.5.3 Koszty działań niepożądanych

Ośrodki leczące tętnicze nadciśnienie płucne w Polsce w ramach przeprowadzonego badania ankietowego praktycznie nie zgłaszały występowania u dotychczas leczonych chorych działań niepożądanych, które generowałyby dodatkowe koszty dla płatnika publicznego. Większość raportowanych działań niepożądanych, takich jak np. kaszel, suchość w jamie ustnej czy zaczerwienienia skóry, powodując dyskomfort pacjenta, nie generowały dodatkowych kosztów, ewentualnie powodowały konieczność odstawienia leku lub redukcji dawki. Oba te zdarzenia są uwzględnione w modelu poprzez uwzględnienie możliwości zmiany stosowanej terapii ze względu na działania niepożądane oraz wielkości dawki określone na podstawie faktycznie zgłaszanej przez klinicystów.

Jednocześnie, opierając się na danych zawartych w przeglądzie systematycznym AOTM oraz dokumentach EMA i FDA dotyczących analizowanych leków, stwierdzono, że część odnotowanych działań niepożądanych może powodować koszty dla płatnika. Należą do nich: zapalenie płuc, \*\*\*\* posocznica i odma opłucnowa (procedury medyczne szpitalne) oraz zapalenie błony śluzowej żołądka, świąd i wysypka (stosowanie leków refundowanych).

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia Tabela 16. W obliczeniach przyjęto równomierne rozłożenie prawdopodobieństwa wystąpienia działania niepożądanego w czasie, przeliczając prawdopodobieństwa oszacowane w okresie obserwacji badania na prawdopodobieństwa dla jednego miesiąca. Przyjęto, że jeden miesiąc trwa 4,33 tygodnia.

\*\*\*\* W analizie przyjęto, że leczenie zapalenia płuc u chorych z nadciśnieniem płucnym (pacjenci wysokiego ryzyka), odbywa się w warunkach szpitalnych.

Koszty szpitalnego leczenia posocznicy, odmy opłucnowej i zapalenia płuc obliczono na podstawie danych z kontraktu NFZ z Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc (odma opłucnowa i zapalenie płuc) oraz Szpitala Zakaźnego (posocznica) w Warszawie. Koszty leczenia przedstawia tabela 14.

**Tabela 14.**  
**Koszty leczenia działań niepożądanych.**

Nazwa procedury	Kod NFZ	Liczba punktów	Cena bazowa punktu (PLN)	Korekta	Cena skorygowana punktu (PLN)	Koszt procedury (PLN)
<i>Szpital Zakaźny w Warszawie</i>						
Posocznica	5.06.00.0001287	450	10,5	16,29%	12,21	5 494,68
<i>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie</i>						
Odma opłucnowa - leczenie zachowawcze	5.06.00.0001297	120	11	15,99%	12,76	1 531,04
Zapalenie płuc niepowikłane	5.06.00.0001180	140	11	15,99%	12,76	1 786,21

Koszty leczenia świądu, wysypki i zapalenia błony śluzowej żołądka obliczono wykorzystując ceny stosowanych w tych dolegliwościach leków refundowanych. Szczegóły przedstawia tabela 15.

**Tabela 15.**  
**Koszty leczenia działań niepożądanych.**

Działanie niepożądane	Lek	Dawka, okres leczenia	Opakowanie, koszt NFZ (PLN)	Koszt leczenia (PLN)
Świąd	Cetirizinum	1 tabl. dziennie przez 7 dni	30 tabl. a 10 mg, 7,28 PLN	1,7 PLN
Wysypka	Cetirizinum	1 tabl. dziennie przez 7 dni	30 tabl. a 10 mg, 7,28 PLN	1,7 PLN
Zapalenie błony śluzowej żołądka	Omeprazol	1 tabl. dziennie przez 4 tygodnie	28 tabl. a 20 mg, 23,1 PLN	23,1 PLN

W analizie działań niepożądanych nie rozważano częstości występowania i kosztów związanych z działaniami niepożądanymi obserwowanymi w grupie chorych przyjmujących *placebo*.

**Tabela 16.**

**Częstość występowania działań niepożądanych.**

<b>Lek</b>	<b>bosentan</b>	<b>epoprostenol</b>	<b>iloprost</b>	<b>sildenafil</b>	<b>treprostinil</b>
Źródło	EMA	FDA, AOTM	EMA	FDA	FDA
Czas obserwacji	16 tygodni	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni
Działanie: n/N; % w okresie obserwacji badania; % w miesiącu					
Zapalenie płuc	5/165; 3,03%; 0,83%		2/101; 1,98%; 0,72%		
Zapalenie błony śluzowej żołądka				2/69; 2,9%; 1,06%	
Świąd	6/165; 3,64%; 1%				.../236; 8% <sup>*</sup> ; 2,69%
Wysypka					.../236; 14% <sup>*</sup> ; 5,3%
Posocznica		2/52; 3,85%; 1,41%			
Odma opłucnowa		2/52; 3,85%; 1,41%			
<sup>*</sup> brak danych pozwalających jednoznacznie obliczyć dokładne liczebności i procenty					



### 3.6 Analiza wpływu na skutki zdrowotne

Badania kliniczne uwzględnione w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez AOTM są badaniami o krótkim okresie obserwacji i nie pozwalają na wiarygodne określenie wpływu stosowanych leków na śmiertelność pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W związku z tym analiza wpływu na skutki zdrowotne została przeprowadzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego dotyczące wpływu stosowanych leków na poprawę stanu klinicznego chorych, definiowaną jako poprawa wydolności wysiłkowej według klasyfikacji NYHA (zmiana klasy czynnościowej według NYHA na niższą). Z uwagi na brak tak definiowanego punktu końcowego badań klinicznych dla treprostinilu przyjęto średnią wartość dla pozostałych dwóch leków z tej samej grupy farmakologicznej, tj. epoprostenolu oraz iloprostu.

Prawdopodobieństwo uzyskania efektu klinicznego w każdym miesiącu obliczono odrębnie dla analizowanych leków i dla leczenia standardowego (bez wykorzystania analizowanych leków) na podstawie badań. Badania te obejmowały różny czas, z tego względu istniała konieczność przeliczenia prawdopodobieństwa na okres jednego miesiąca; założono przy tym, że prawdopodobieństwo uzyskania efektu terapeutycznego jest równomiernie rozłożone w czasie. W przypadku więcej niż jednego badania dla danego leku (lub leczenia standardowego), obliczono prawdopodobieństwo miesięcznie dla każdego badania, a następnie obliczono średnią tych prawdopodobieństw, ważąc je liczebnością poszczególnych badań. Wyniki obliczeń przedstawia tabela 17.

W przypadku terapii skojarzonych, jako miarę efektu przyjęto średnią skuteczność stosowanych leków.

Założono, że przy stosowaniu danego leku, pacjent może jedynie raz osiągnąć efekt kliniczny. Ponowne uzyskanie efektu terapeutycznego możliwe jest jedynie po zmianie terapii (dołączeniu lub zmianie leku). W analizie przyjęto także, że osiągnięcie efektu terapeutycznego nie wpływa na śmiertelność pacjentów ani prawdopodobieństwa zmian terapii.

Zbiorczą miarą efektów zdrowotnych analizowanych metod leczenia (tj. scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę i nowego scenariusza) jest liczba uzyskanych efektów terapeutycznych w rozważanym horyzoncie czasowym analizy.

**Tabela 17.**

**Miesięczne prawdopodobieństwa uzyskania efektu terapeutycznego.**

Lek	Badania	Odsetek pacjentów, u których uzyskano efekt terapeutyczny (łącznie dla badań): n/N; %	Czas trwania badań (zakres)	Obliczone miesięczne prawdopodobieństwo
bosentan	[7,9,26]	48/126; 38,1%	16-28 tyg.	11,23%
epoprostenol	[3,5,27]	47/106; 44,34%	8-12 tyg.	24,03%
iloprost	[24]	25/101; 24,75%	12 tyg.	9,75%
sydenafil	[10,28]	74/213; 34,74%	2-12 tyg.	15,7%
treprostynil	Brak			16,89% – średnia dla epoprostenolu i iloprostu
leczenie standardowe	[3,4,5,7,9,10,24,26,27,28]	48/430; 11,16%	2-28 tyg.	3,71%

### 3.7 Walidacja modelu

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu wpływu na budżet, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawienia szczególnych wartości parametrów (wartości zerowych, zmiany parametrów o 10%, por.4.5.1).

### 3.8 Analiza wrażliwości

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości (dla wielkości populacji chorych określonej w scenariuszu realistycznym) obejmującą:

- analizę kluczowych parametrów – oceniono wpływ na wyniki zmian wybranych, kluczowych parametrów o 10% (wielkość tę dobrano arbitralnie – celem analizy jest porównanie siły wpływu na wyniki końcowe poszczególnych parametrów modelu);
- analizę nieidealnego konfekcjonowania leków, tj. zużywania jedynie części tabletki/ampułki; zastąpiono dawki leków, które przedstawia Tabela 1, dawkami odpowiadającymi pełnym tabletkom/ampułkom, przyjmując dawkę bosentanu równą 250 mg, sydenafilu – 60 mg i iloprostu – 7 ampułek.

W ramach analizy kluczowych parametrów przebadano wpływ zmian następujących elementów modelu:

- masa ciała;
- odsetek dorosłych;
- chorobowość;
- częstość stosowania i koszty procedur;
- dawki analizowanych leków;
- ceny analizowanych leków;
- częstość stosowania tlenoterapii wśród pacjentów leczonych nowymi lekami.

## 4 ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

### 4.1 Analiza scenariusza realistycznego

#### 4.1.1 Koszty istniejącej praktyki

Koszty istniejącej praktyki, jak również wielkość populacji przedstawia szczegółowo Tabela 18, zaś w różnych zestawieniach ilustrują poniższe ryciny (Rycina 4-Rycina 9, Rycina 22).

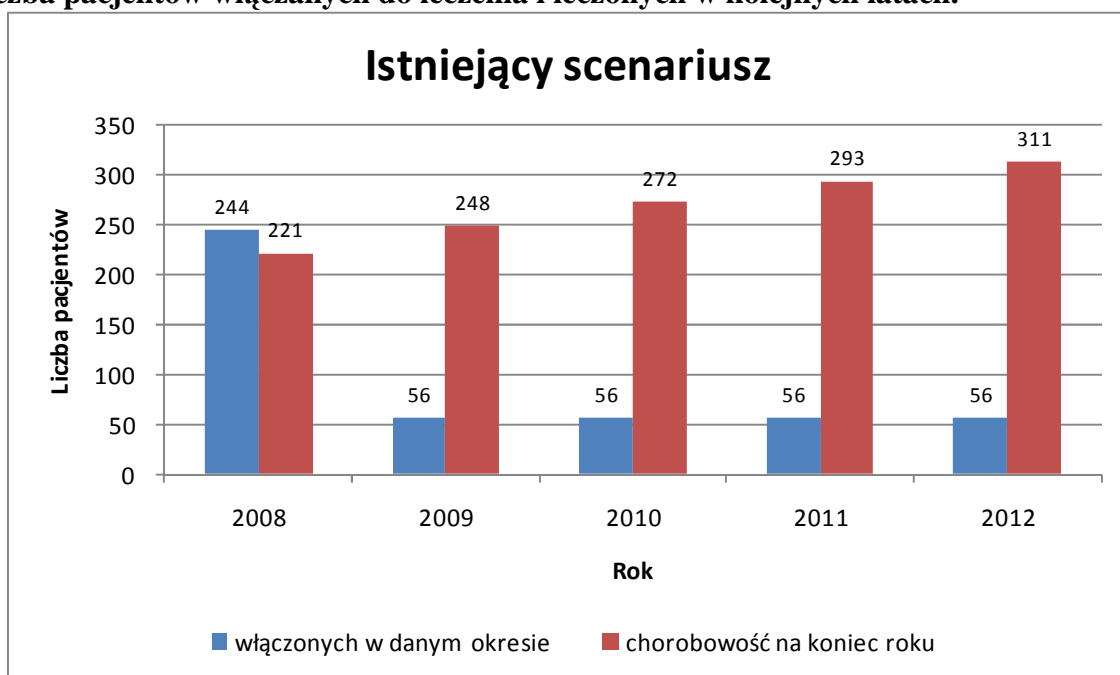
Duża liczba pacjentów włączonych w pierwszym roku wynika z faktu, że uwzględniani są tu pacjenci uprzednio zdiagnozowani i chorzy już w momencie rozpoczęcia analizowanego okresu.

Średni koszt osobomiesięca leczenia wynosi w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę ok. 4 120,57 PLN. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 10,3 mln PLN do 14,92 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 10,3 mln PLN; 11,67 mln PLN; 12,89 mln PLN; 13,97 mln PLN; 14,92 mln PLN).

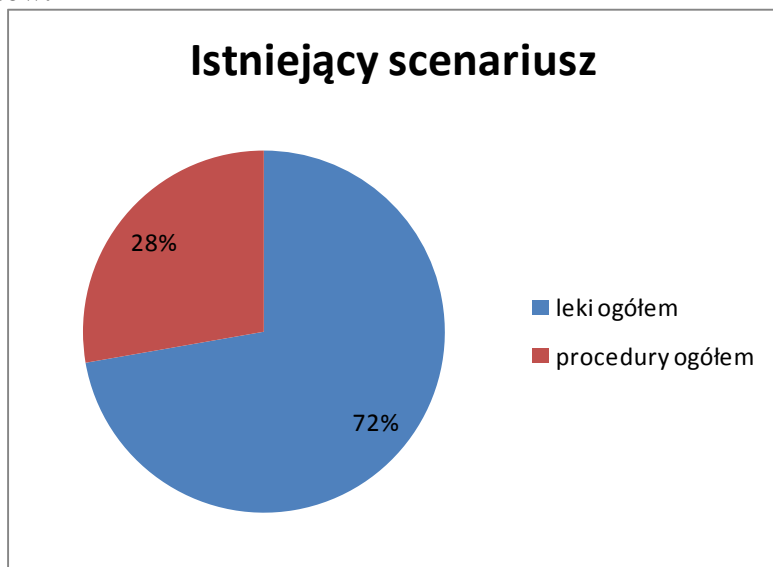
Dominującym elementem są koszty leków (72,26% kosztów całkowitych), a wśród nich koszty treprostinilu i iloprostu (odpowiednio 71,46% i 24,04% kosztów wszystkich leków). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,71%).

#### Rycina 3.

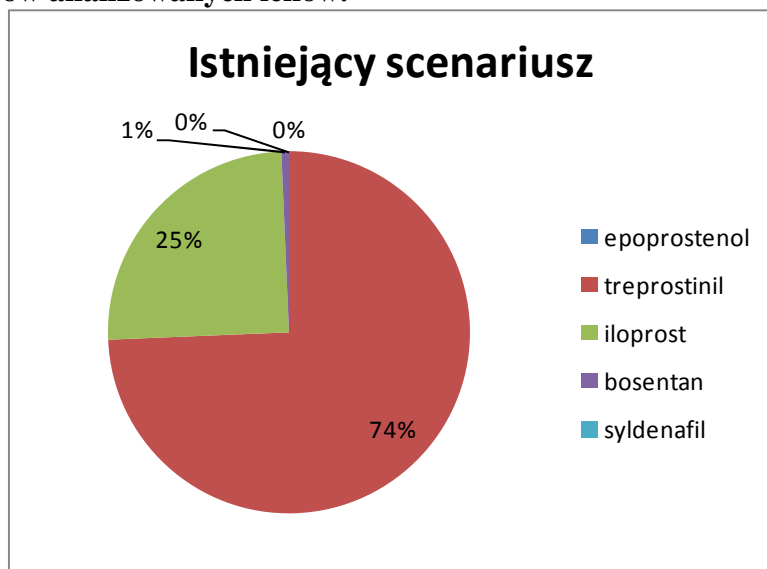
**Liczba pacjentów włączonych do leczenia i leczonych w kolejnych latach.**



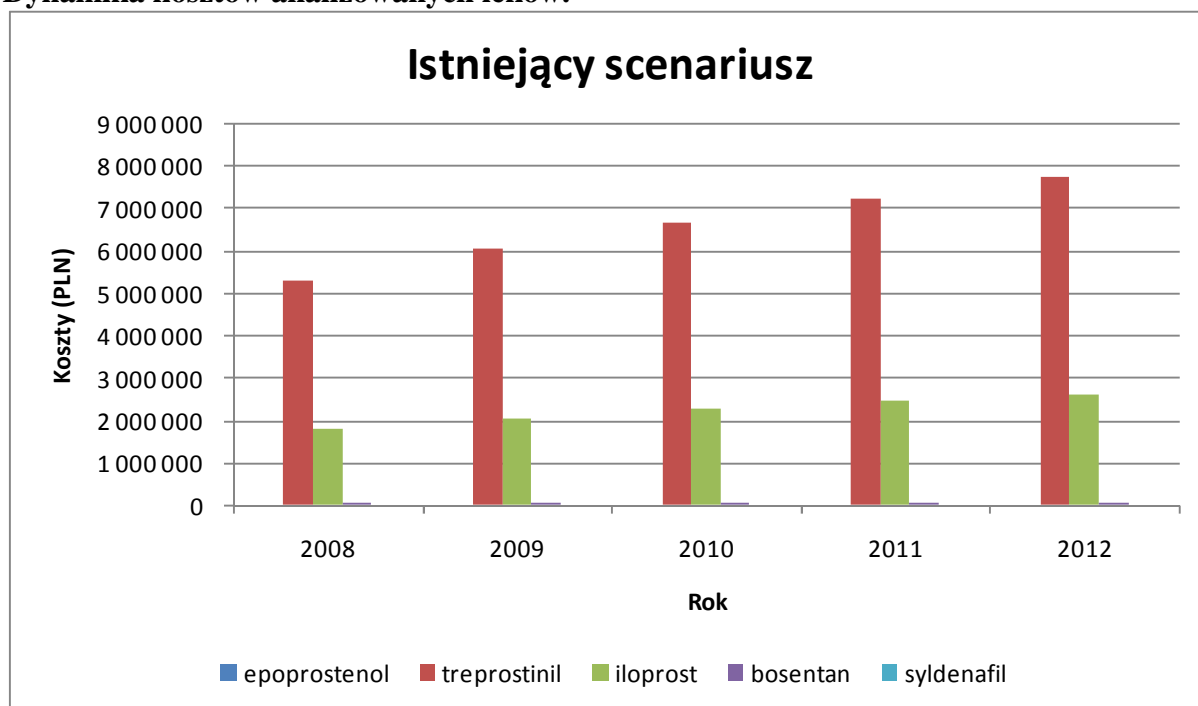
**Rycina 4.**  
**Struktura kosztów.**



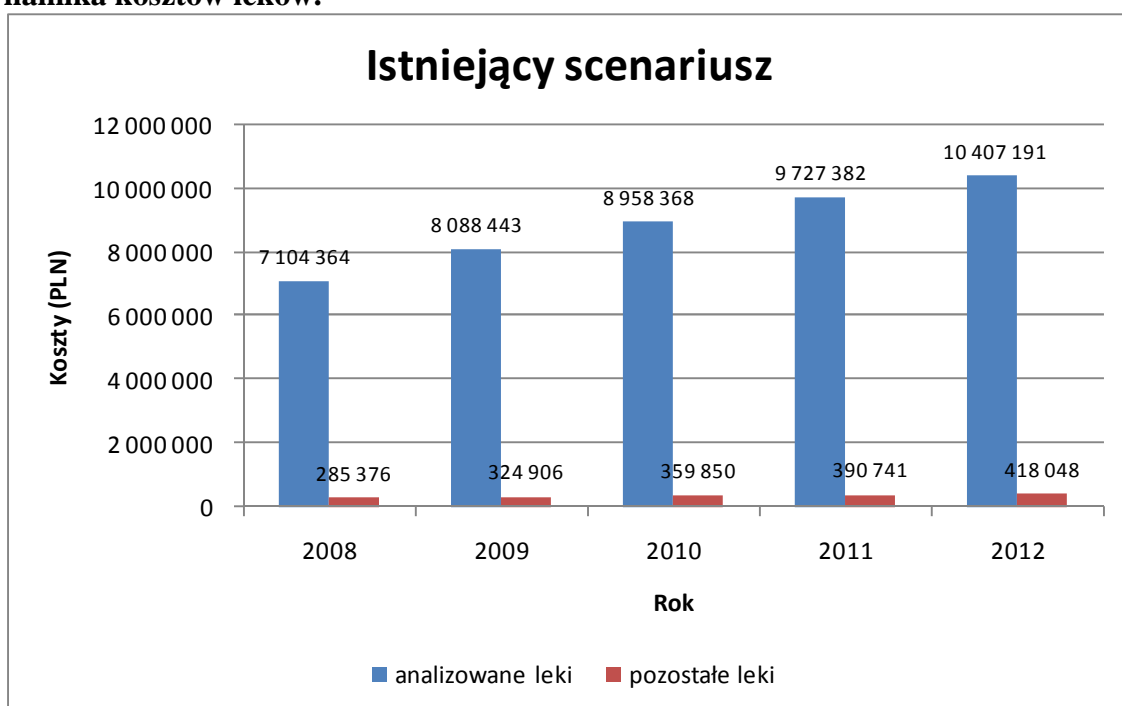
**Rycina 5.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



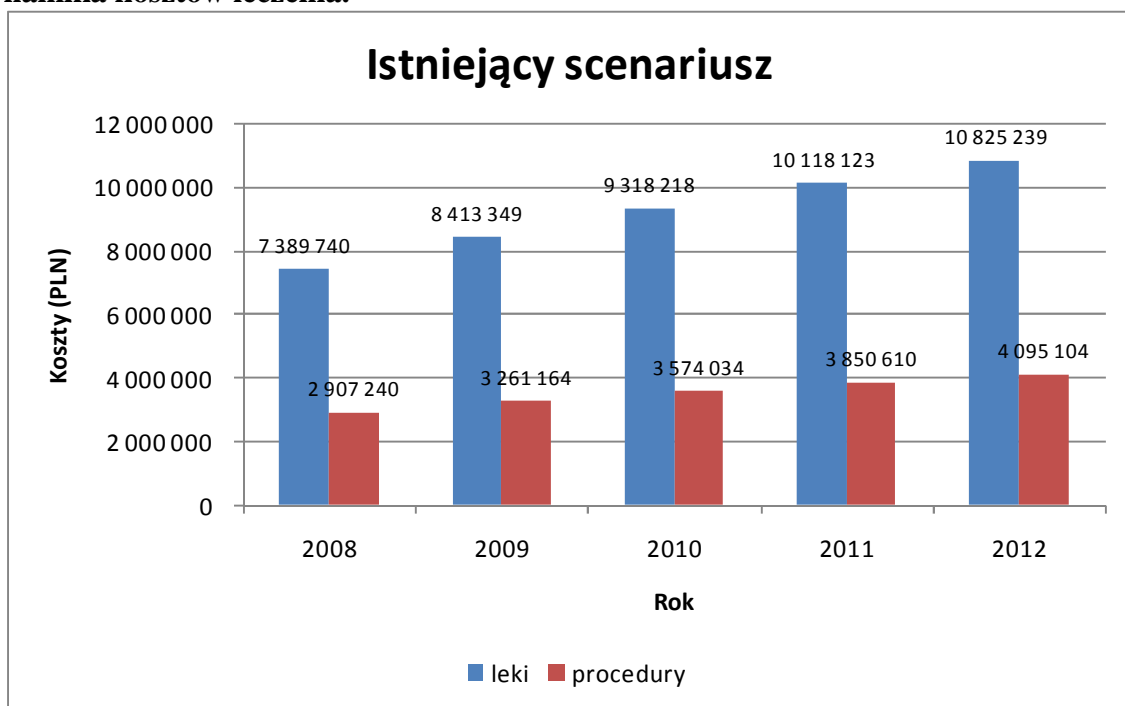
**Rycina 6.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



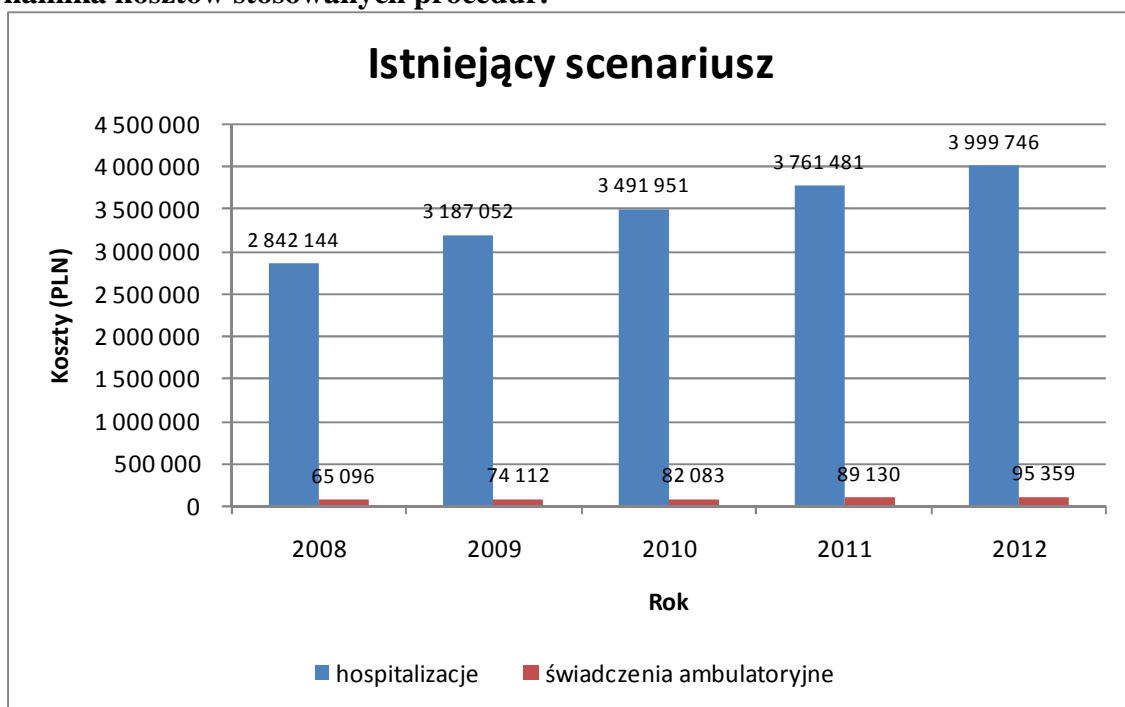
**Rycina 7.**  
**Dynamika kosztów leków.**



**Rycina 8.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 9.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 18.****Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	244	56	56	56	56	<b>466</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 482	2 826	3 130	3 398	3 636	<b>15 472</b>
Liczba chorych na koniec roku	221	248	272	293	311	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
treprostinil	5 280 986,13	6 012 495,08	6 659 148,98	7 230 791,04	7 736 122,62	<b>32 919 543,85</b>
iloprost	1 776 450,42	2 022 519,87	2 240 045,27	2 432 337,72	2 602 324,25	<b>11 073 677,53</b>
bosentan	46 927,36	53 427,62	59 173,85	64 253,52	68 743,94	<b>292 526,29</b>
sildenafil	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
łącznie koszty analizowanych leków	7 104 363,91	8 088 442,57	8 958 368,10	9 727 382,28	10 407 190,81	<b>44 285 747,66</b>
koszty pozostałych leków	285 376,41	324 906,04	359 850,23	390 740,89	418 048,23	<b>1 778 921,80</b>
całkowite koszty farmakoterapii	7 389 740,32	8 413 348,60	9 318 218,33	10 118 123,17	10 825 239,04	<b>46 064 669,46</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	2 842 144,21	3 187 052,05	3 491 950,58	3 761 480,88	3 999 745,67	<b>17 282 373,39</b>
świadczenia ambulatoryjne	65 095,54	74 112,41	82 083,32	89 129,61	95 358,53	<b>405 779,42</b>
łącznie	2 907 239,75	3 261 164,46	3 574 033,91	3 850 610,49	4 095 104,20	<b>17 688 152,81</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>10 296 980,07</b>	<b>11 674 513,06</b>	<b>12 892 252,23</b>	<b>13 968 733,66</b>	<b>14 920 343,24</b>	<b>63 752 822,27</b>

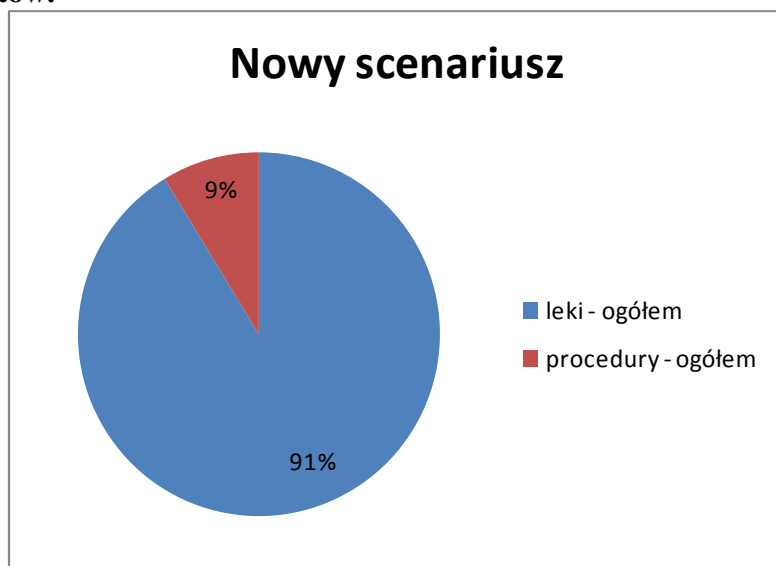
#### 4.1.2 Koszty nowego scenariusza

Koszty nowego scenariusza przedstawia szczegółowo Tabela 19, zaś w różnych zestawieniach ilustrują poniższe ryciny 10-15, jak również Rycina 22. Wielkość leczonej populacji i jej dynamika są identyczne, jak w przypadku scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.

Średni koszt osobomiesiąc leczenia wynosi w scenariuszu przedstawiającym nowy scenariusz ok. 13 224,32 PLN. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 32,95 mln PLN do 48,9 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 32,95 mln PLN; 36,8 mln PLN; 40,94 mln PLN; 45,02 mln PLN; 48,9 mln PLN).

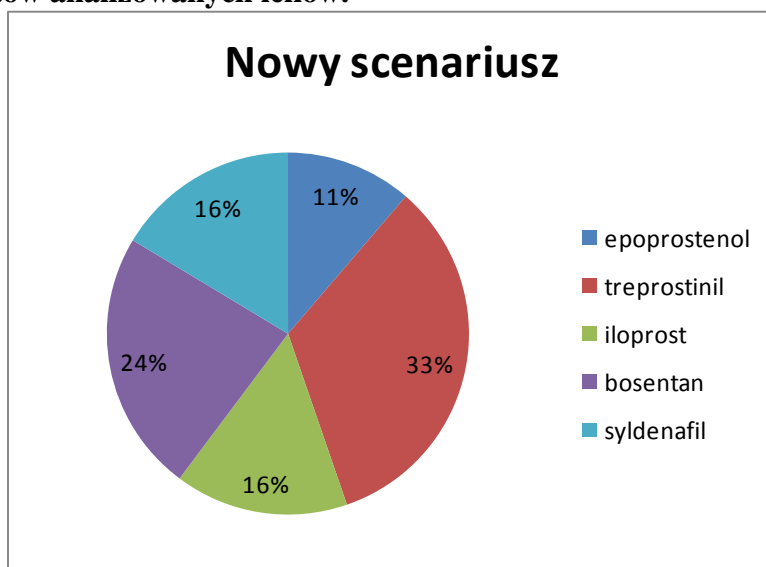
Dominującym elementem są koszty leków (91,31% kosztów całkowitych), wśród nich koszty poszczególnych leków kształtują się następująco: bosentan (23,19%), epoprostenol (11,21%), iloprost (15,38%), sildenafil (16,21%), treprostinil (33,06%). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,72%).

**Rycina 10.**  
**Struktura kosztów.**

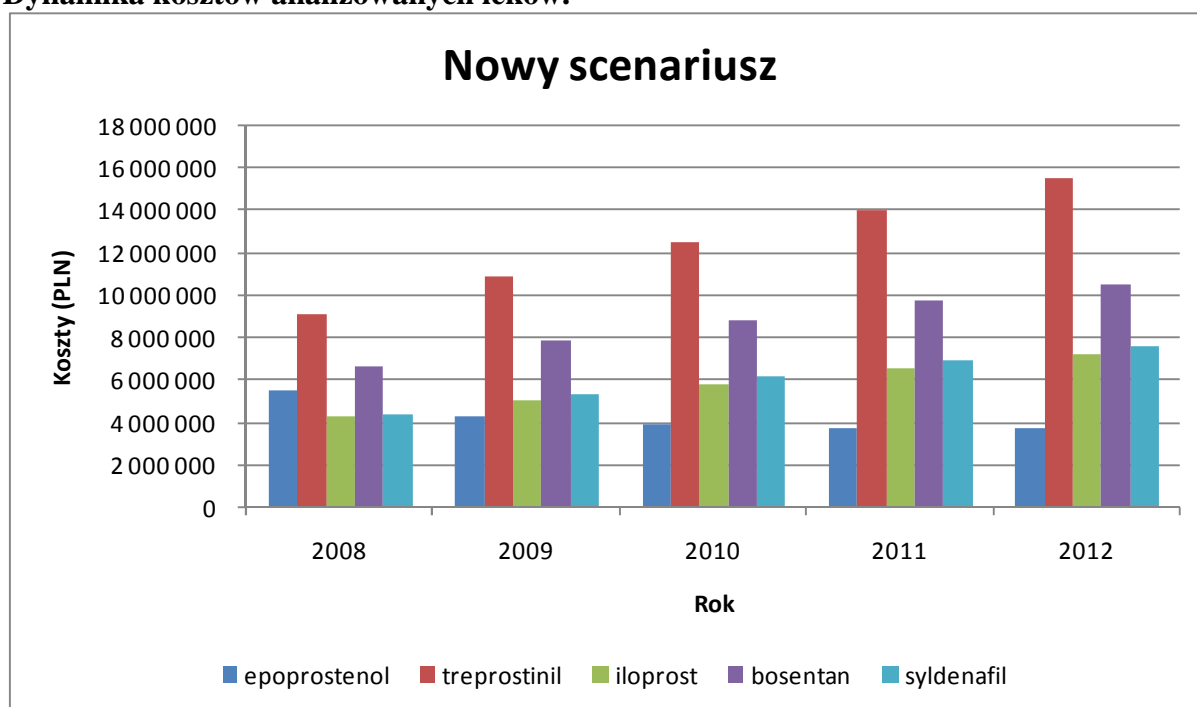




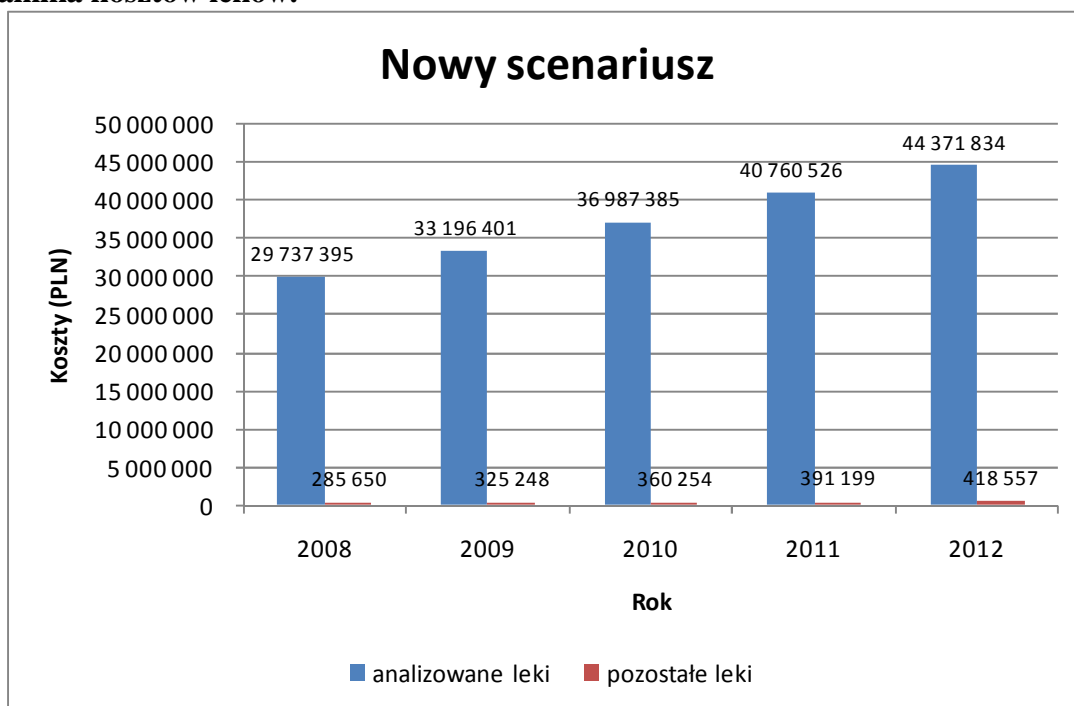
**Rycina 11.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



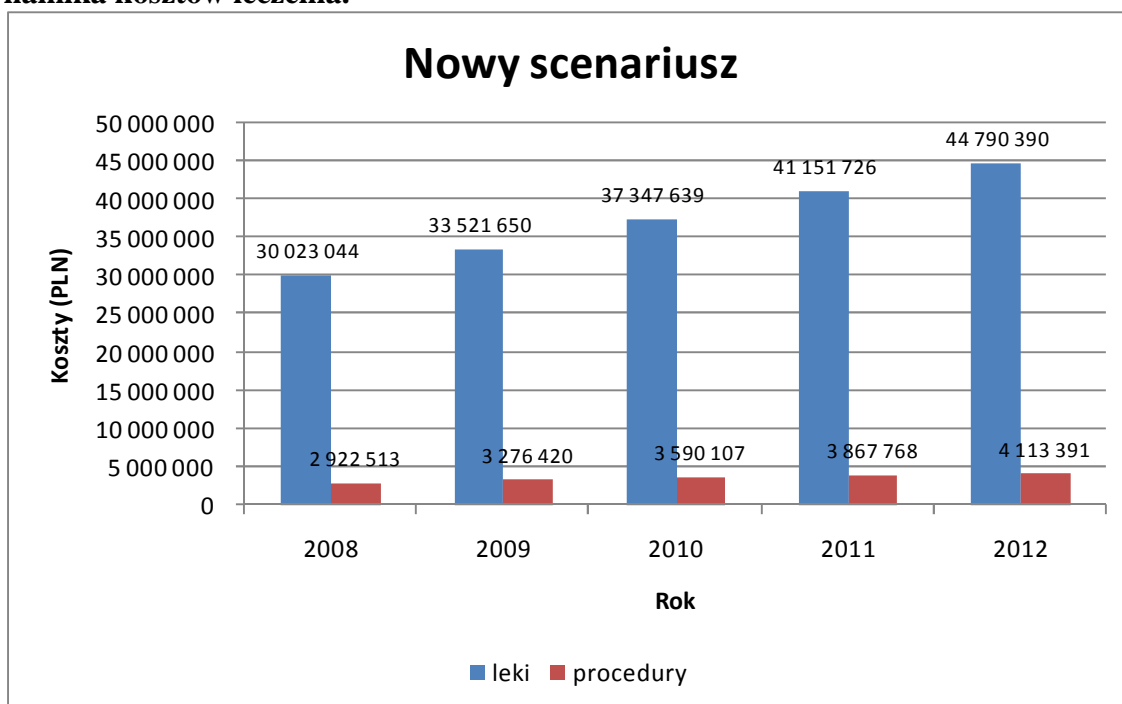
**Rycina 12.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



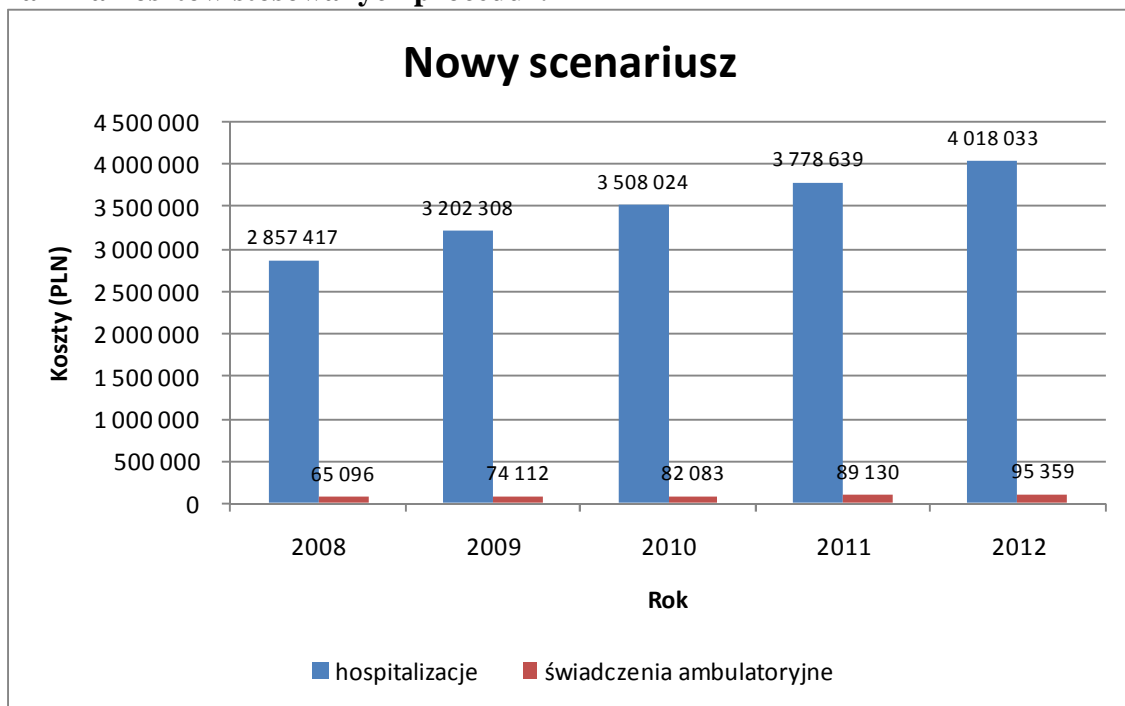
**Rycina 13.**  
**Dynamika kosztów leków.**



**Rycina 14.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 15.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 19.**  
**Koszty nowego scenariusza.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	244	56	56	56	56	<b>466</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 482	2 826	3 130	3 398	3 636	<b>15 472</b>
Liczba chorych na koniec roku	221	248	272	293	311	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	5 421 040,44	4 270 989,71	3 850 992,50	3 712 558,21	3 680 069,64	<b>20 935 650,50</b>
treprostinil	9 088 323,38	10 796 429,61	12 415 970,17	13 981 155,62	15 491 873,62	<b>61 773 752,40</b>
iloprost	4 221 383,69	5 024 813,13	5 783 642,19	6 508 175,96	7 198 452,11	<b>28 736 467,08</b>
bosentan	6 641 647,35	7 790 051,14	8 786 646,07	9 664 567,49	10 443 092,71	<b>43 326 004,75</b>
sildenafil	4 364 999,72	5 314 117,73	6 150 134,09	6 894 069,17	7 558 345,50	<b>30 281 666,20</b>
łącznie koszty analizowanych leków	29 737 394,58	33 196 401,32	36 987 385,01	40 760 526,44	44 371 833,58	<b>185 053 540,93</b>
koszty pozostałych leków	285 649,57	325 248,24	360 253,65	391 199,40	418 556,56	<b>1 780 907,42</b>
całkowite koszty farmakoterapii	30 023 044,15	33 521 649,55	37 347 638,66	41 151 725,85	44 790 390,13	<b>186 834 448,35</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	2 857 417,19	3 202 307,73	3 508 023,88	3 778 638,71	4 018 032,65	<b>17 364 420,15</b>
świadczenia ambulatoryjne	65 095,54	74 112,41	82 083,32	89 129,61	95 358,53	<b>405 779,42</b>
łącznie	2 922 512,73	3 276 420,14	3 590 107,21	3 867 768,32	4 113 391,18	<b>17 770 199,57</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>32 945 556,88</b>	<b>36 798 069,69</b>	<b>40 937 745,87</b>	<b>45 019 494,17</b>	<b>48 903 781,31</b>	<b>204 604 647,92</b>

### 4.1.3 Analiza inkrementalna

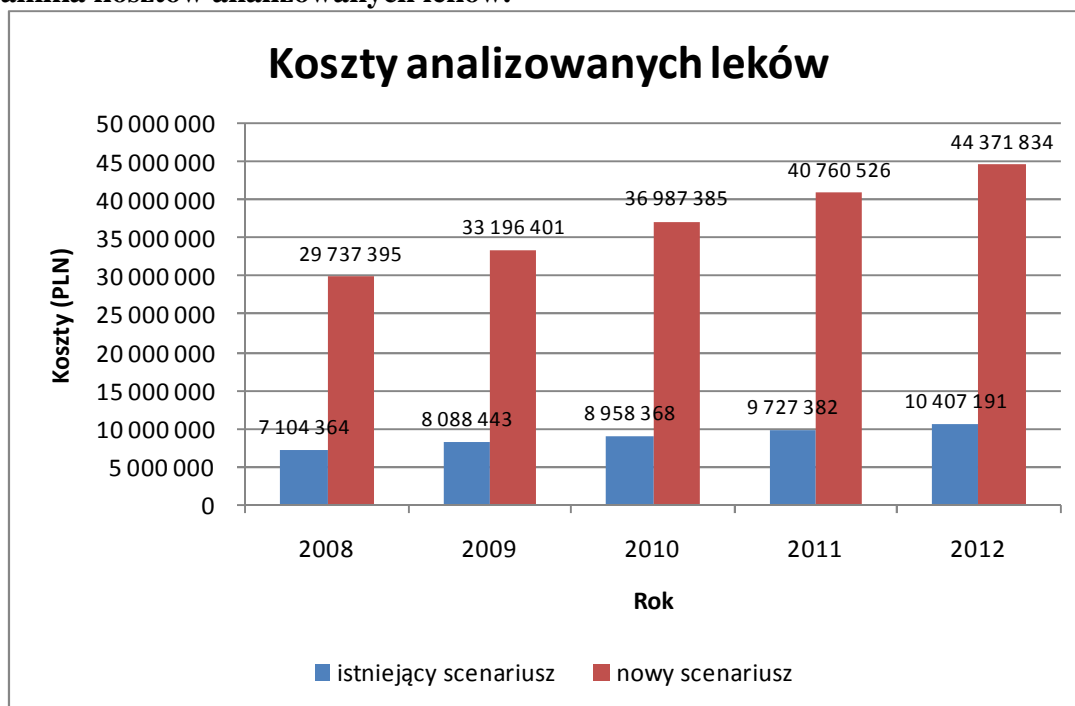
Rozważając zmianę scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę na nowy scenariusz uzyskujemy wzrost średniego miesięcznego kosztu terapii równy 9 103,75 PLN. Nie zmienia się natomiast leczona populacja (ani w zakresie zapadalności, jak chorobowości). Wzrost kosztów rocznych w wielkościach bezwzględnych wynosi w horyzoncie pięciu lat od 22,65 mln PLN do 33,98 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 22,65 mln PLN; 25,12 mln PLN; 28,05 mln PLN; 31,05 mln PLN; 33,98 mln PLN).

Niemal całość tego wzrostu wynika ze zwiększenia kosztów stosowania analizowanych leków (99,94%). Udział poszczególnych leków w tym wzroście kosztów wynosi odpowiednio: bo-sentan (30,57%), epoprostenol (14,87%), iloprost (12,55%), sildenafil (21,51%), treprostinil (20,5%).

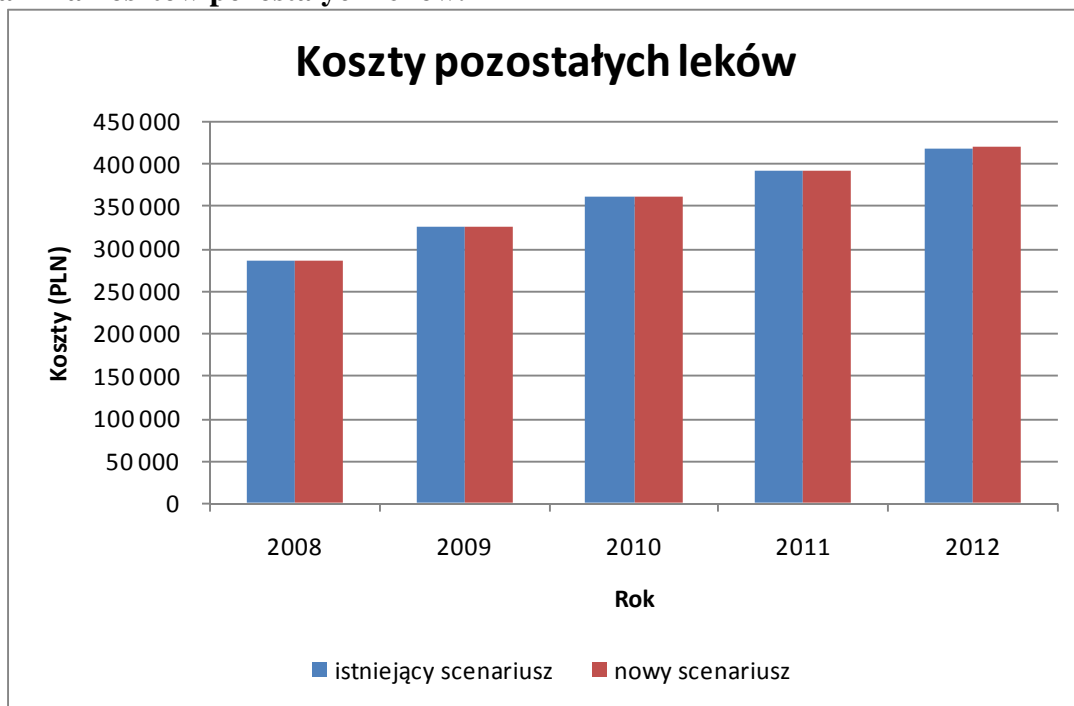
W rozważanym modelu nie zmienia się koszt procedur ambulatoryjnych.

Porównanie obu scenariuszy w zakresie różnych kategorii kosztów prezentują poniższe ryciny i tabela.

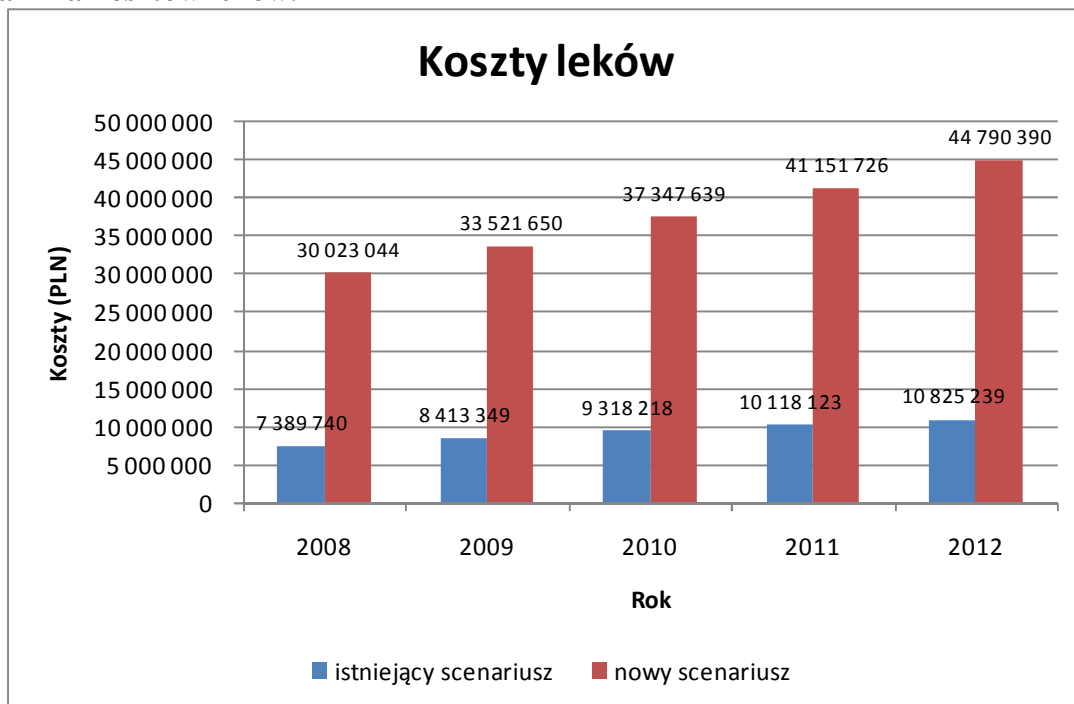
**Rycina 16.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



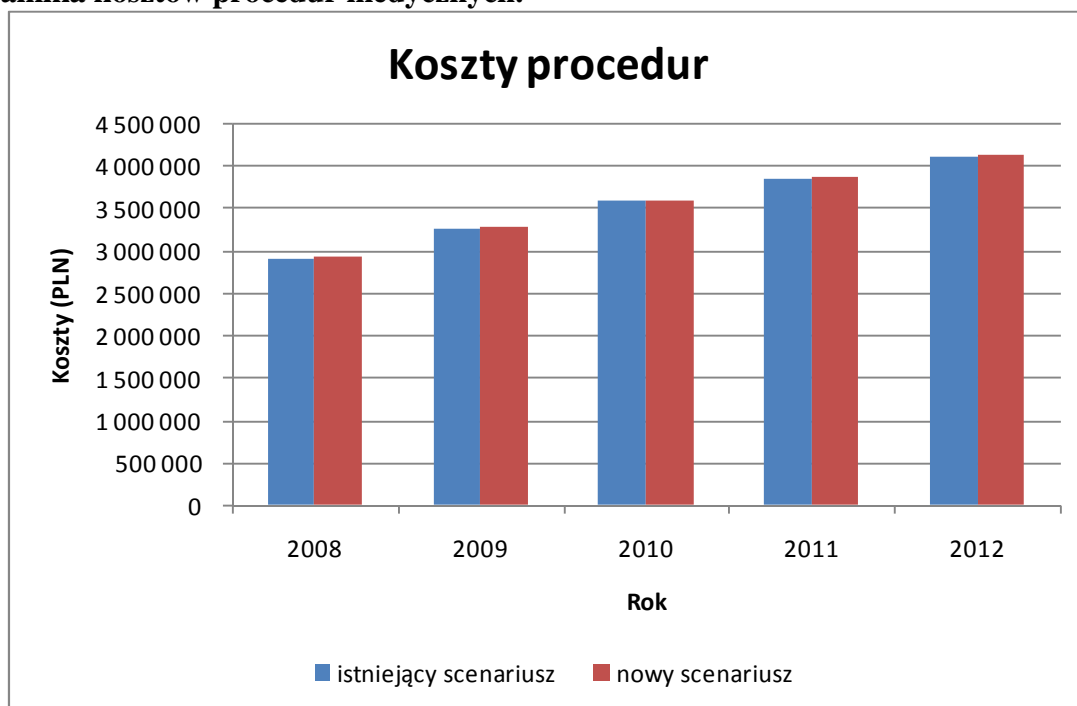
**Rycina 17.**  
**Dynamika kosztów pozostałych leków.**



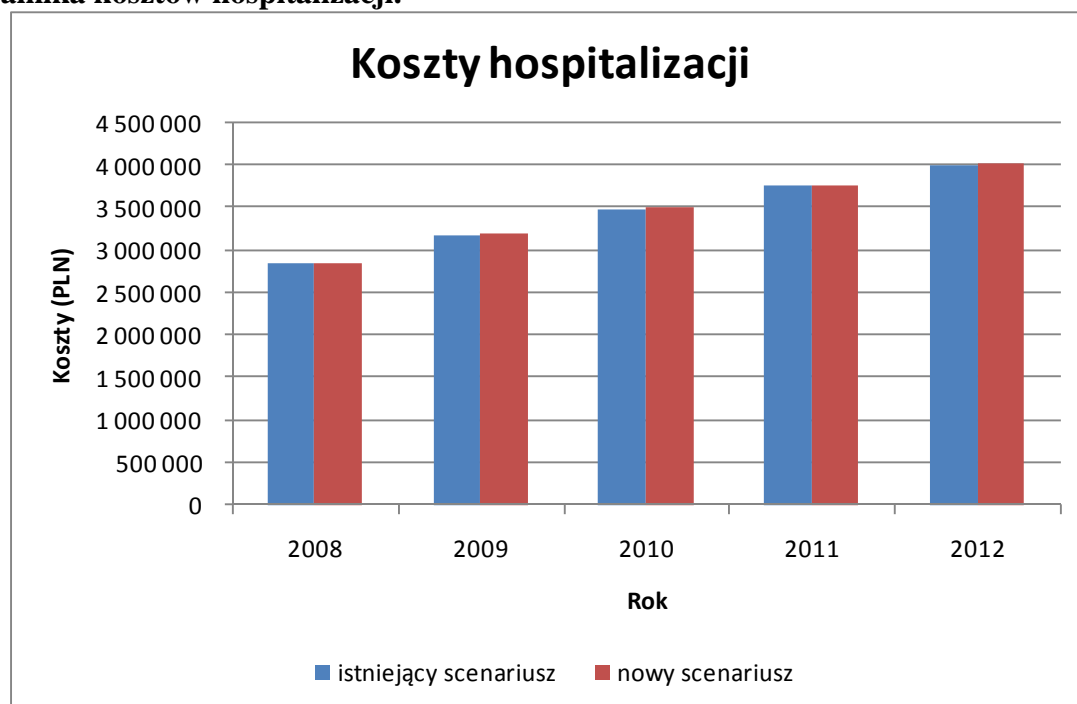
**Rycina 18.**  
**Dynamika kosztów leków.**



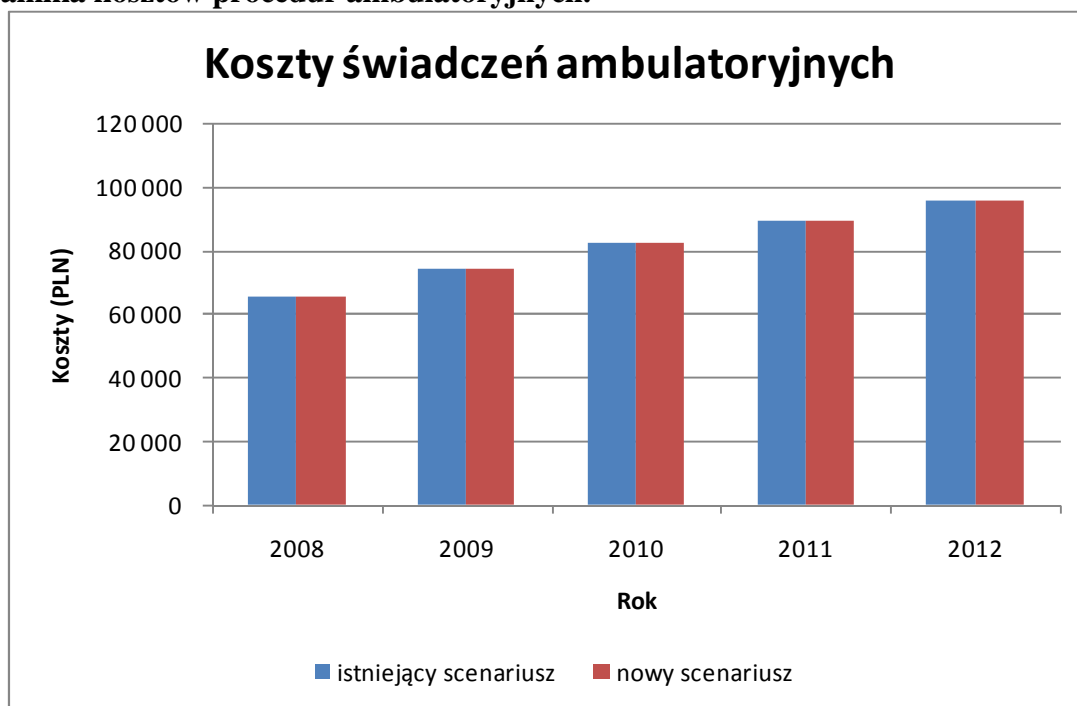
**Rycina 19.**  
**Dynamika kosztów procedur medycznych.**



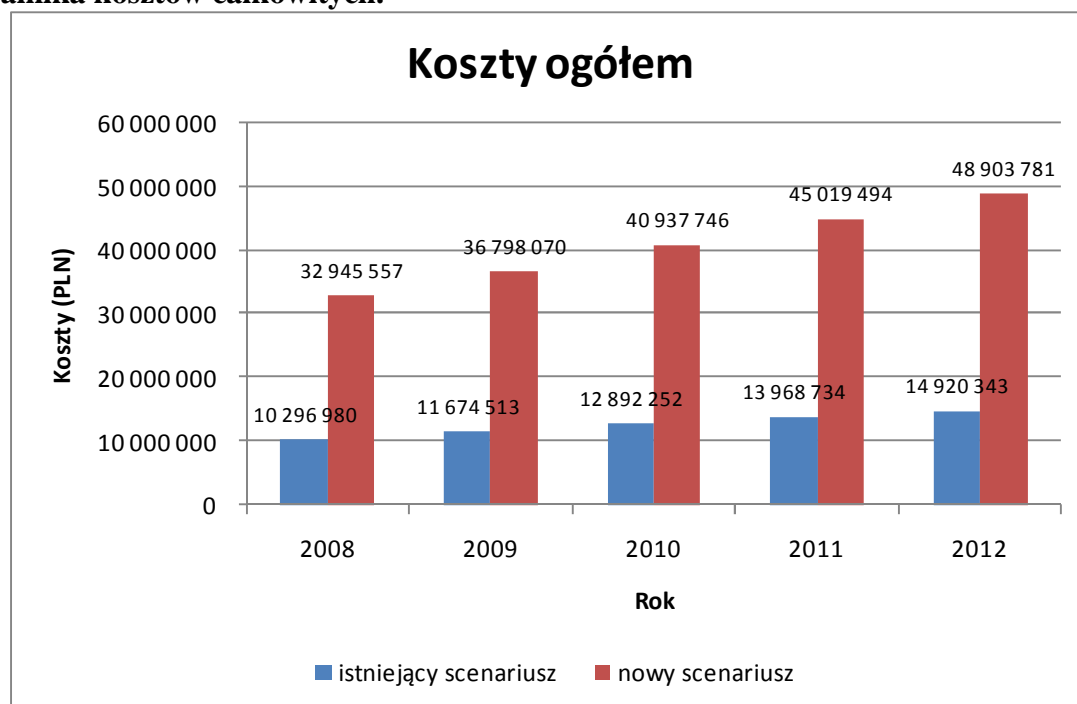
**Rycina 20.**  
**Dynamika kosztów hospitalizacji.**



**Rycina 21.**  
**Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.**



**Rycina 22.**  
**Dynamika kosztów całkowitych.**





**Tabela 20.**  
**Wyniki analizy inkrementalnej.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów						
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	5 421 040,44	4 270 989,71	3 850 992,50	3 712 558,21	3 680 069,64	<b>20 935 650,50</b>
Liczba chorych na koniec roku	3 807 337,26	4 783 934,53	5 756 821,18	6 750 364,58	7 755 751,00	<b>28 854 208,55</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>	2 444 933,27	3 002 293,26	3 543 596,92	4 075 838,24	4 596 127,86	<b>17 662 789,55</b>
epoprostenol	6 594 719,99	7 736 623,52	8 727 472,22	9 600 313,97	10 374 348,76	<b>43 033 478,46</b>
treprostinil	4 364 999,72	5 314 117,73	6 150 134,09	6 894 069,17	7 558 345,50	<b>30 281 666,20</b>
iloprost	22 633 030,67	25 107 958,75	28 029 016,91	31 033 144,17	33 964 642,77	<b>140 767 793,27</b>
bosentan	273,16	342,20	403,42	458,52	508,32	<b>1 985,61</b>
sildenafil	22 633 303,83	25 108 300,95	28 029 420,33	31 033 602,68	33 965 151,09	<b>140 769 778,89</b>
łączne koszty analizowanych leków						
koszty pozostałych leków	15 272,98	15 255,68	16 073,30	17 157,83	18 286,98	<b>82 046,77</b>
całkowite koszty farmakoterapii	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>	15 272,98	15 255,68	16 073,30	17 157,83	18 286,98	<b>82 046,77</b>
hospitalizacje						
porady ambulatoryjne	<b>22 648 576,81</b>	<b>25 123 556,63</b>	<b>28 045 493,64</b>	<b>31 050 760,51</b>	<b>33 983 438,07</b>	<b>140 851 825,65</b>

## 4.2 Analiza scenariusza pesymistycznego

Scenariusz pesymistyczny różni się od realistycznego metodą szacowania wielkości leczonej populacji. W scenariuszu pesymistycznym przyjęto mianowicie niższy poziom zapadalności równy 1,97 (zamiast 2,4) i niższy odsetek pacjentów w klasie III/IV NYHA, równy 55,59% (zamiast 61,04%). Różnica między scenariuszem realistycznym i pesymistycznym polega zatem na proporcjonalnym przeskalowaniu liczby pacjentów. Nie przekłada się to na proporcjonalne przeskalowanie kosztów z tego względu, że w modelu uwzględnione są koszty wstępnej diagnostyki, a te stosują się jedynie do nowozdiagnozowanych pacjentów, a nie do pacjentów chorych już na początku analizowanego okresu (uprzednio zdiagnozowanych).

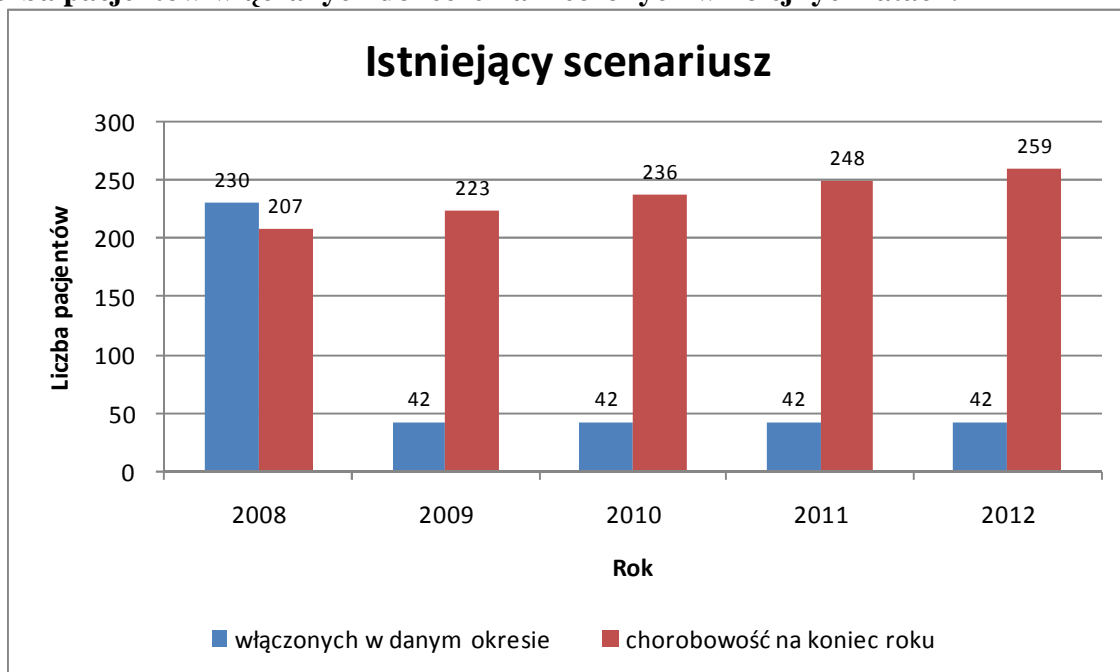
### 4.2.1 Analiza istniejącej praktyki

Średni koszt osobomiesiaca leczenia wynosi w scenariuszu opisującym istniejącą praktykę ok. 4 102,82 PLN. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 9,86 mln PLN do 12,47 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 9,86 mln PLN; 10,63 mln PLN; 11,32 mln PLN; 11,93 mln PLN; 12,47 mln PLN).

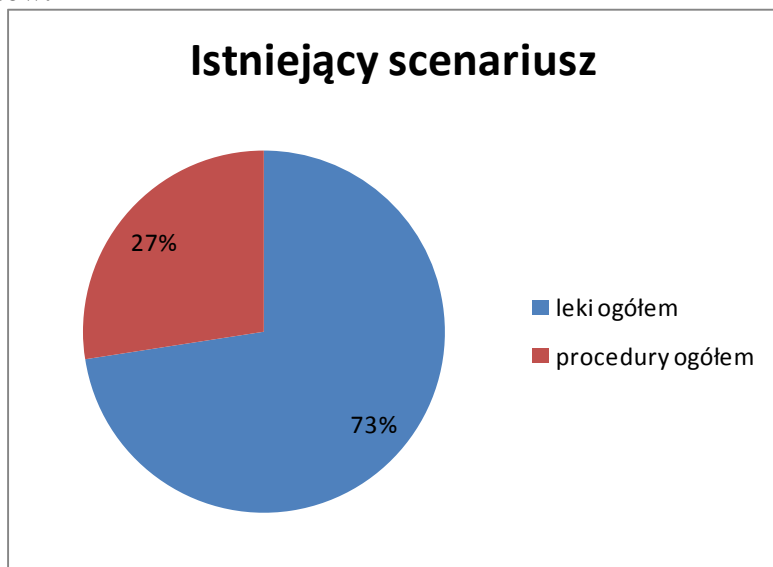
Struktura kosztów jest podobna do scenariusza realistycznego. Dominującym elementem są koszty leków (72,57% kosztów całkowitych), a wśród nich koszty treprostinilu i iloprostu (odpowiednio 71,46% i 24,04% kosztów wszystkich leków). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,67%).

#### Rycina 23.

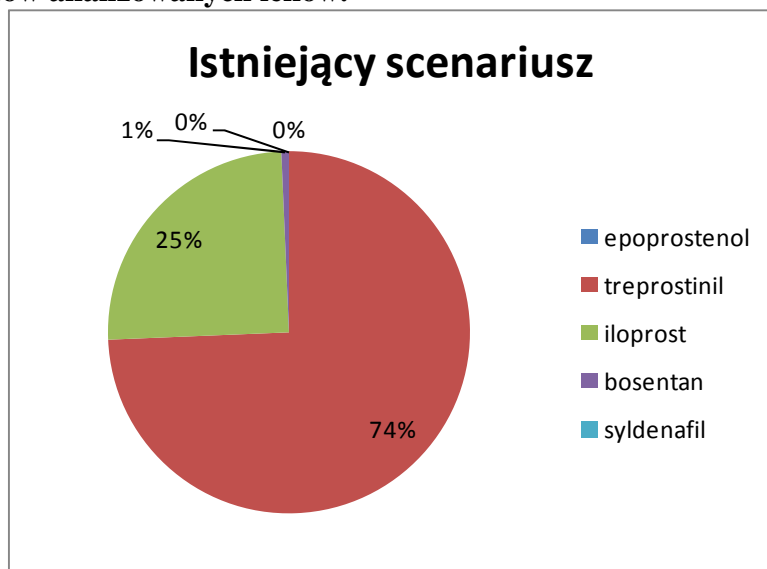
Liczba pacjentów włączanych do leczenia i leczonych w kolejnych latach.



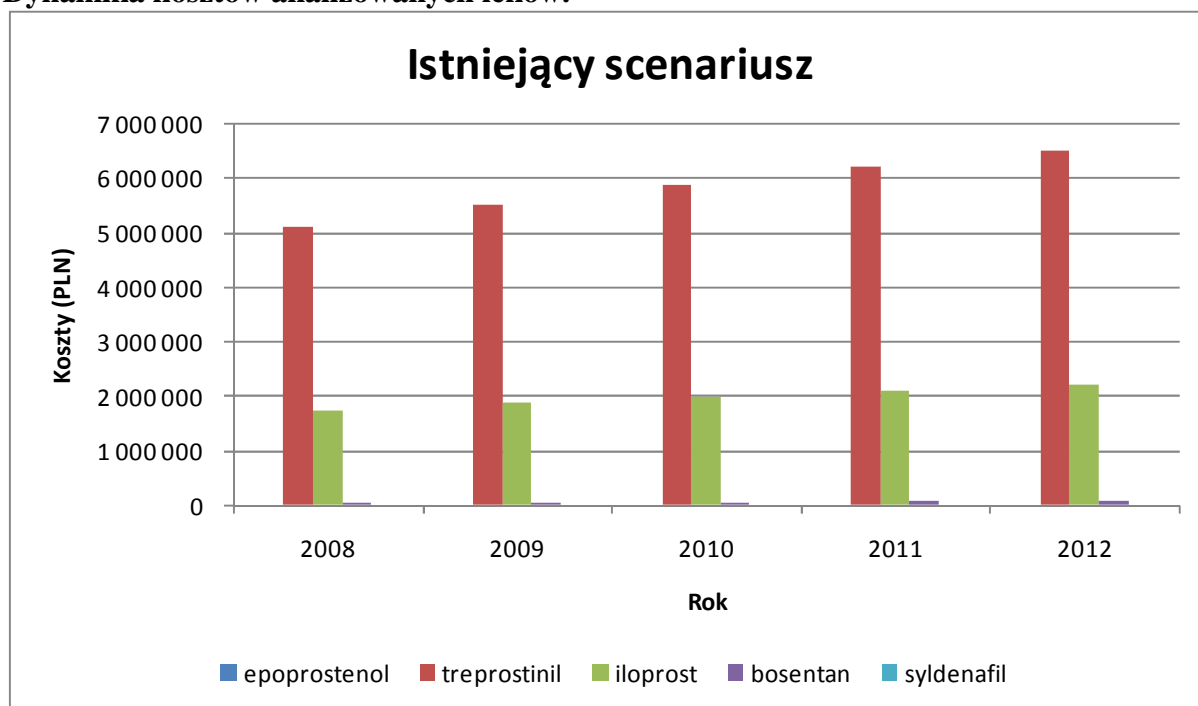
**Rycina 24.**  
**Struktura kosztów.**



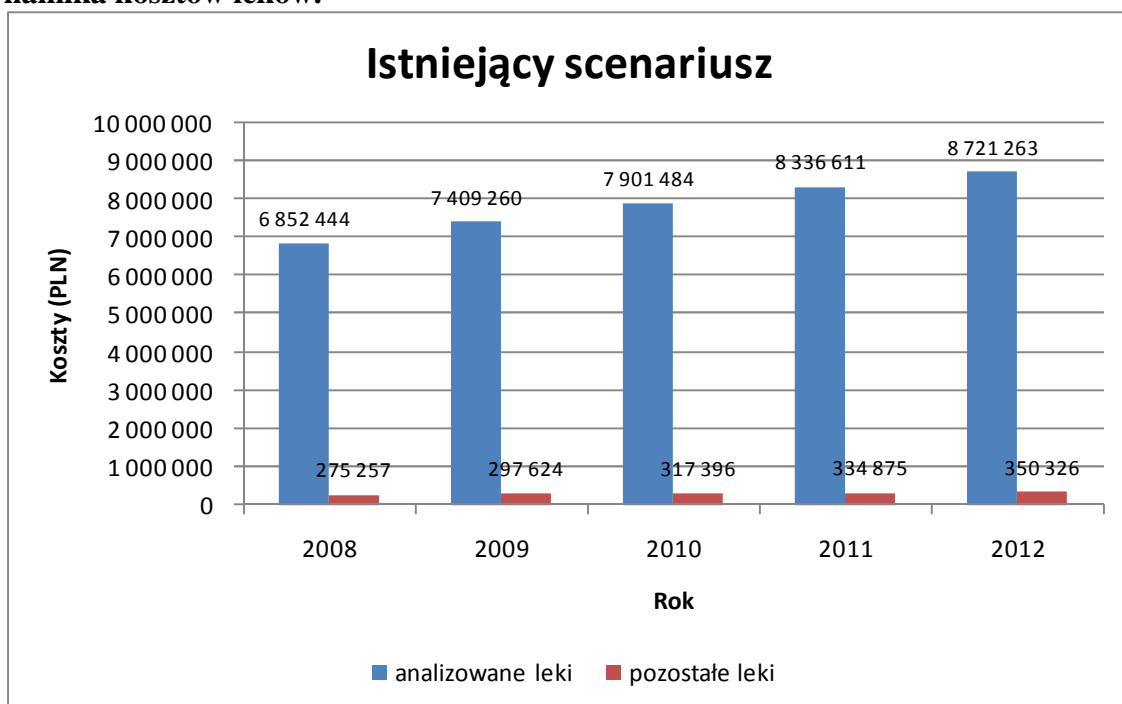
**Rycina 25.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



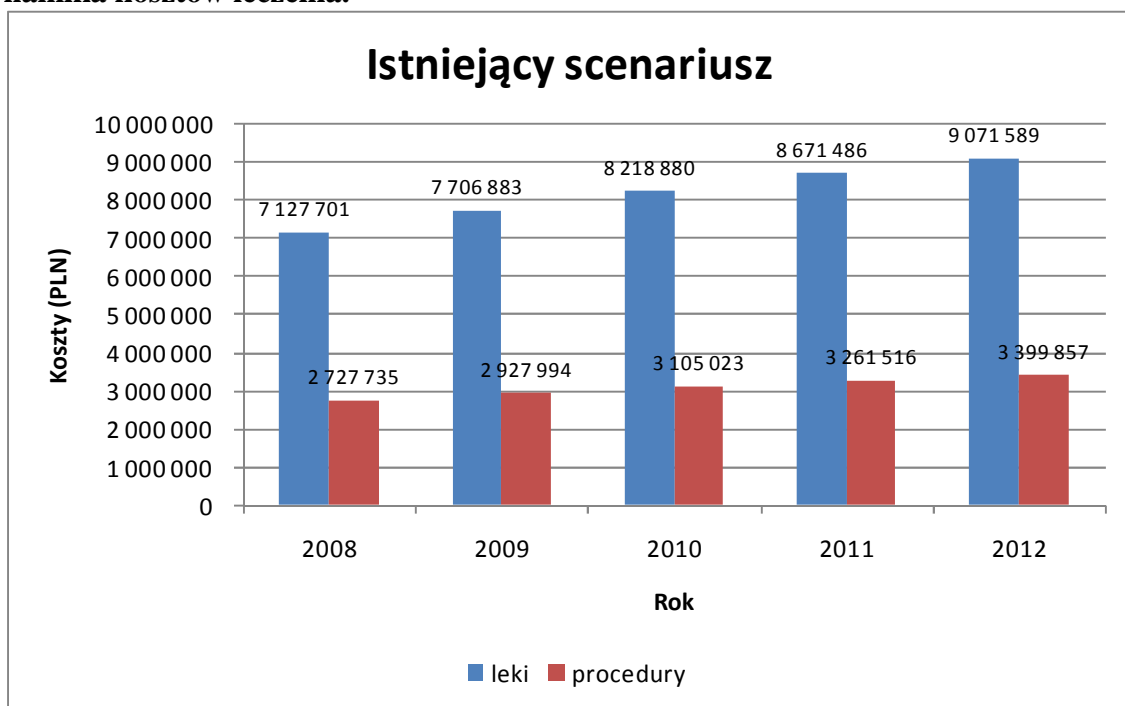
**Rycina 26.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



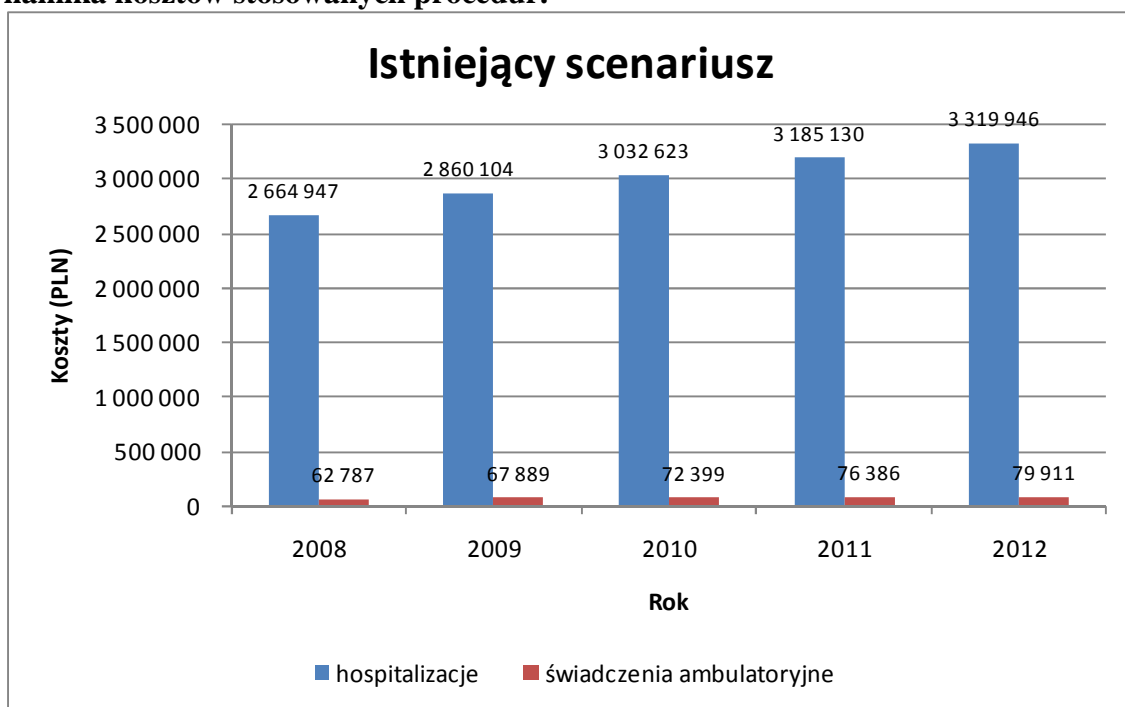
**Rycina 27.**  
**Dynamika kosztów leków.**



**Rycina 28.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 29.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 21.****Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.**

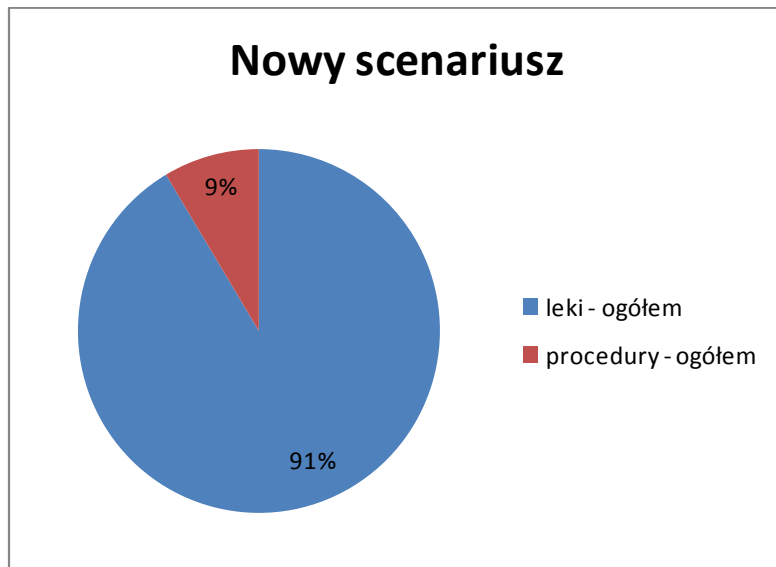
	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	230	42	42	42	42	<b>396</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 394	2 589	2 760	2 913	3 047	<b>13 702</b>
Liczba chorych na koniec roku	207	223	236	248	259	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
treprostinil	5 093 723,07	5 507 628,44	5 873 520,79	6 196 969,63	6 482 898,40	<b>29 154 740,33</b>
iloprost	1 713 457,72	1 852 689,75	1 975 770,85	2 084 574,55	2 180 757,02	<b>9 807 249,89</b>
bosentan	45 263,32	48 941,33	52 192,68	55 066,88	57 607,67	<b>259 071,87</b>
syildenafil	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
łącznie koszty analizowanych leków	6 852 444,11	7 409 259,51	7 901 484,32	8 336 611,06	8 721 263,09	<b>39 221 062,10</b>
koszty pozostałych leków	275 257,00	297 623,82	317 396,08	334 874,76	350 325,91	<b>1 575 477,58</b>
całkowite koszty farmakoterapii	7 127 701,12	7 706 883,33	8 218 880,40	8 671 485,82	9 071 589,01	<b>40 796 539,67</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	2 664 947,34	2 860 104,50	3 032 623,43	3 185 130,16	3 319 946,11	<b>15 062 751,53</b>
świadczenia ambulatoryjne	62 787,26	67 889,22	72 399,36	76 386,32	79 910,79	<b>359 372,95</b>
łącznie	2 727 734,60	2 927 993,72	3 105 022,78	3 261 516,48	3 399 856,90	<b>15 422 124,48</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>9 855 435,71</b>	<b>10 634 877,05</b>	<b>11 323 903,19</b>	<b>11 933 002,30</b>	<b>12 471 445,91</b>	<b>56 218 664,16</b>

#### 4.2.2 Koszty nowego scenariusza

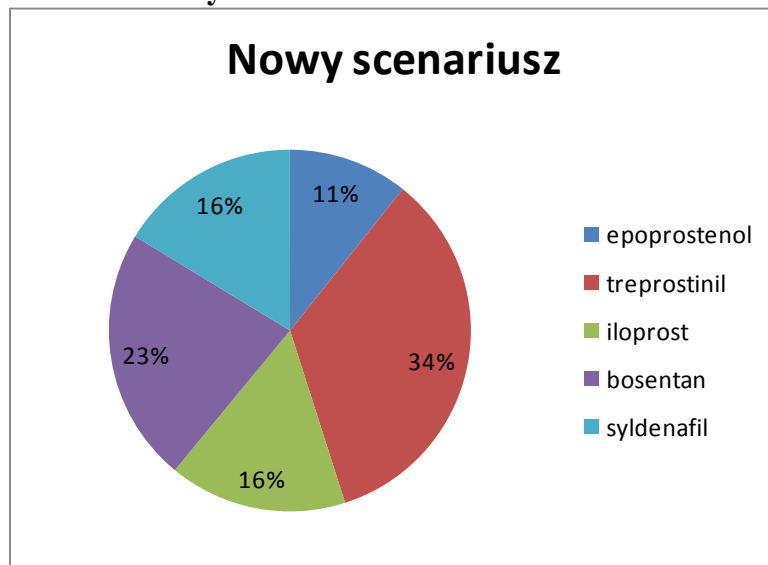
Średni koszt osobomiesiąc leczenia wynosi w scenariuszu opisującym istniejącą praktykę ok. 13 248,07 PLN. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 31,73 mln PLN do 41,19 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 31,73 mln PLN; 33,71 mln; 36,18 mln PLN; 38,73 mln PLN; 41,19 mln PLN).

Dominującym elementem są koszty leków (91,47% kosztów całkowitych); wśród nich koszty poszczególnych leków kształtują się następująco: bosentan (22,51%), epoprostenol (10,62%), iloprost (15,76%), syldenafil (16,15%), treprostinil (34,01%). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,68%).

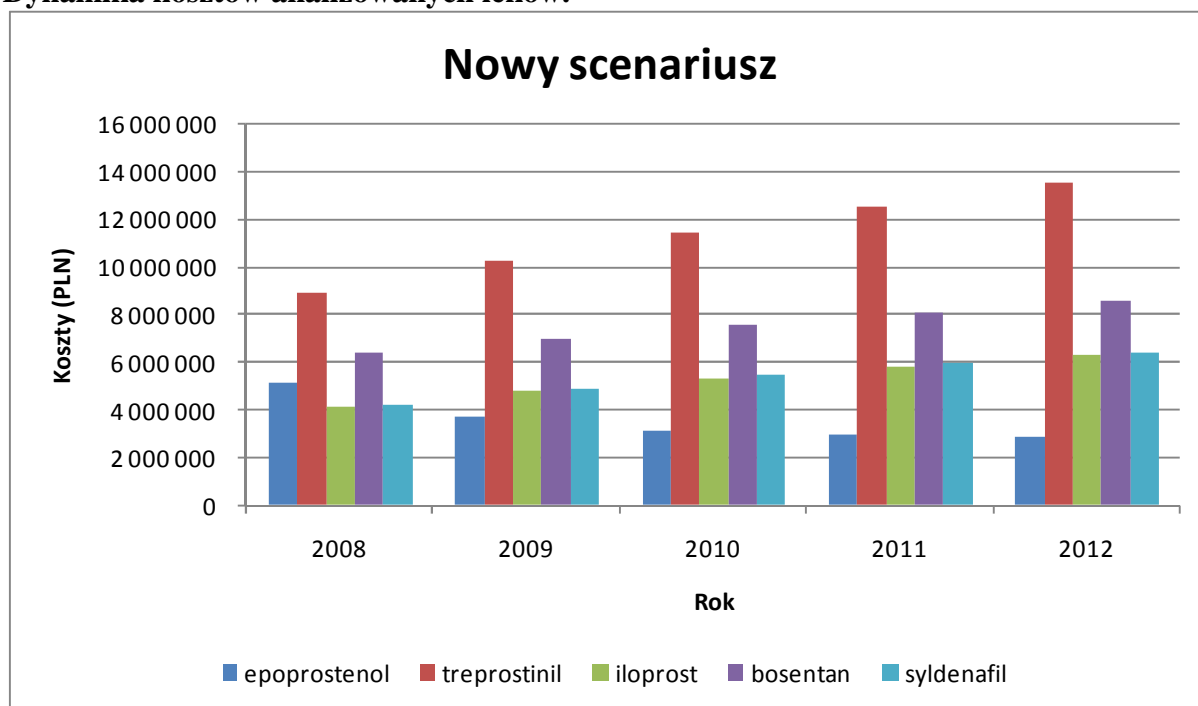
**Rycina 30.**  
**Struktura kosztów.**



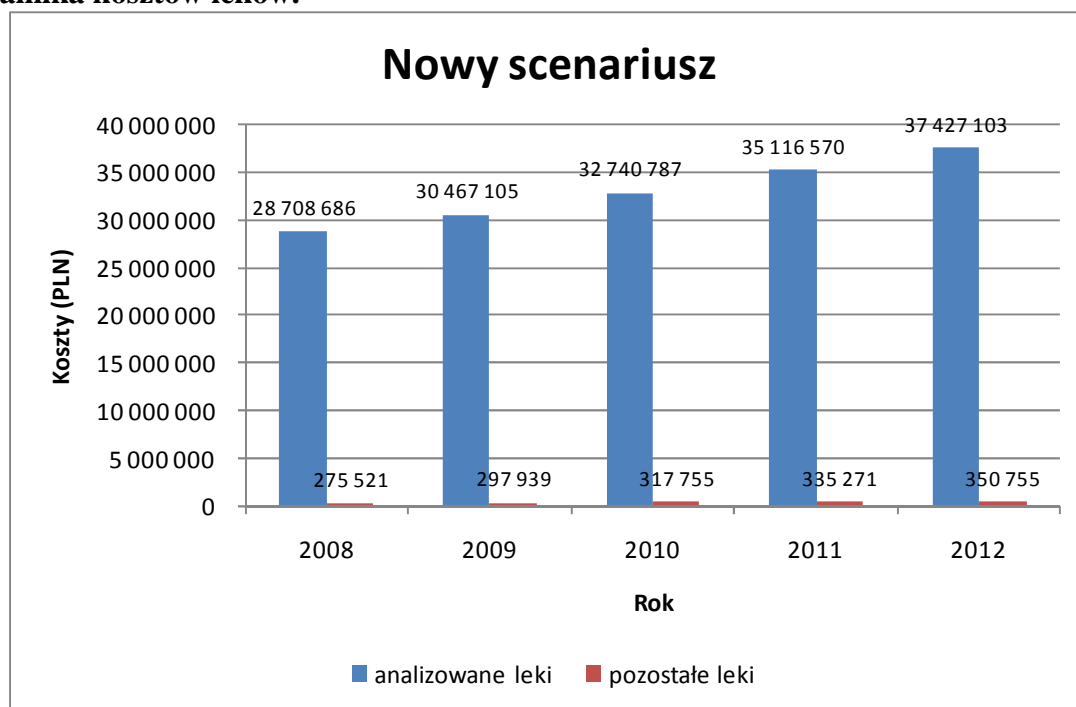
**Rycina 31.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



**Rycina 32.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**

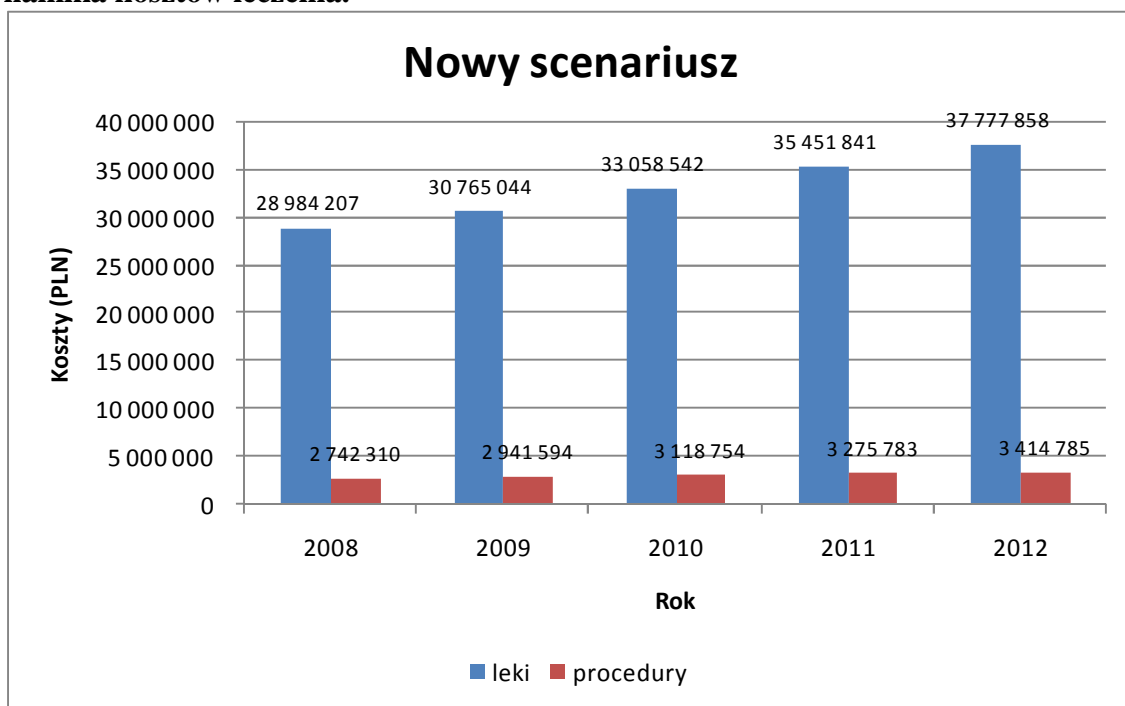


**Rycina 33.**  
**Dynamika kosztów leków.**

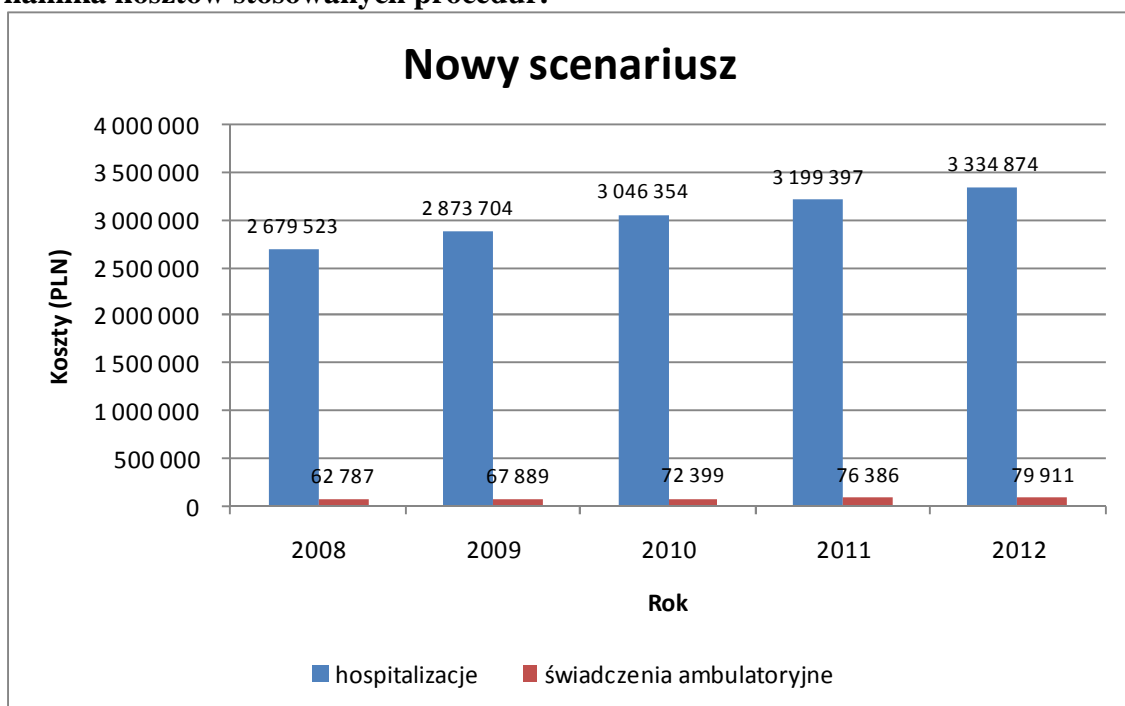




**Rycina 34.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 35.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 22.**  
**Koszty nowego scenariusza.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	230	42	42	42	42	<b>396</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 394	2 589	2 760	2 913	3 047	<b>13 702</b>
Liczba chorych na koniec roku	207	223	236	248	259	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	5 133 299,37	3 672 872,69	3 109 947,30	2 899 154,60	2 825 584,35	<b>17 640 858,31</b>
treprostinil	8 907 572,73	10 216 861,02	11 381 919,11	12 467 735,14	13 492 592,34	<b>56 466 680,34</b>
iloprost	4 129 929,13	4 738 247,79	5 280 155,80	5 779 335,91	6 243 950,56	<b>26 171 619,21</b>
bosentan	6 326 621,22	6 962 052,90	7 528 978,26	8 043 316,32	8 510 966,17	<b>37 371 934,86</b>
sildenafil	4 211 263,48	4 877 070,67	5 439 786,47	5 927 028,36	6 354 009,30	<b>26 809 158,28</b>
łącznie koszty analizowanych leków	28 708 685,92	30 467 105,07	32 740 786,94	35 116 570,33	37 427 102,73	<b>164 460 250,99</b>
koszty pozostałych leków	275 521,07	297 939,24	317 754,76	335 271,07	350 755,47	<b>1 577 241,61</b>
całkowite koszty farmakoterapii	28 984 206,99	30 765 044,31	33 058 541,70	35 451 841,40	37 777 858,19	<b>166 037 492,60</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	2 679 522,87	2 873 704,40	3 046 354,30	3 199 396,76	3 334 873,74	<b>15 133 852,06</b>
świadczenia ambulatoryjne	62 787,26	67 889,22	72 399,36	76 386,32	79 910,79	<b>359 372,95</b>
łącznie	2 742 310,13	2 941 593,62	3 118 753,65	3 275 783,08	3 414 784,53	<b>15 493 225,01</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>31 726 517,12</b>	<b>33 706 637,93</b>	<b>36 177 295,35</b>	<b>38 727 624,48</b>	<b>41 192 642,72</b>	<b>181 530 717,61</b>

### 4.2.3 Analiza inkrementalna

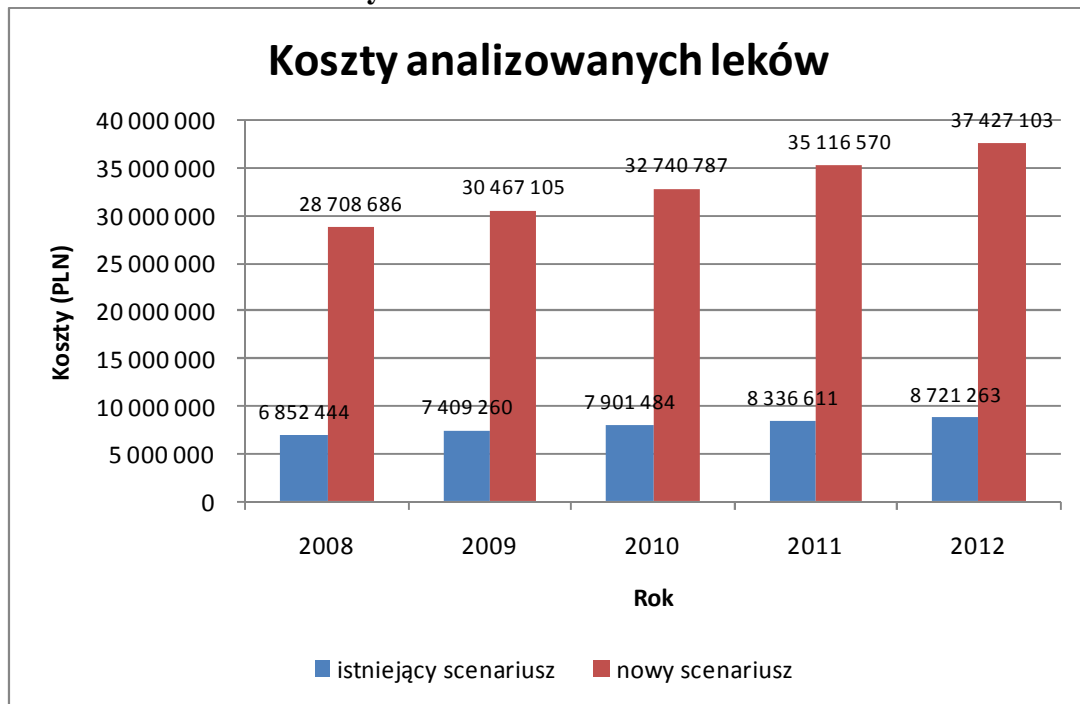
Rozważając zmianę scenariusza opisującego istniejącą praktykę na nowy scenariusz uzyskujemy wzrost średniego miesięcznego kosztu terapii równy 9 145,24 PLN. Nie zmienia się przy tym leczona populacja (zarówno w zakresie zapadalności, jak i chorobowości). Wzrost kosztów rocznych w wielkościach bezwzględnych w horyzoncie pięcioletnim wynosi w kolejnych latach: 21,87 mln PLN, 23,07 mln PLN, 24,85 mln PLN, 26,79 mln PLN, 28,72 mln PLN.

Niemal całość tego wzrostu wynika ze zwiększenia kosztów stosowania analizowanych leków (99,94%). Udział poszczególnych leków w tym wzroście kosztów wynosi odpowiednio: bozentan (29,63%), epoprostenol (14,09%), iloprost (13,07%), sildenafil (21,41%), treprostinil (21,81%).

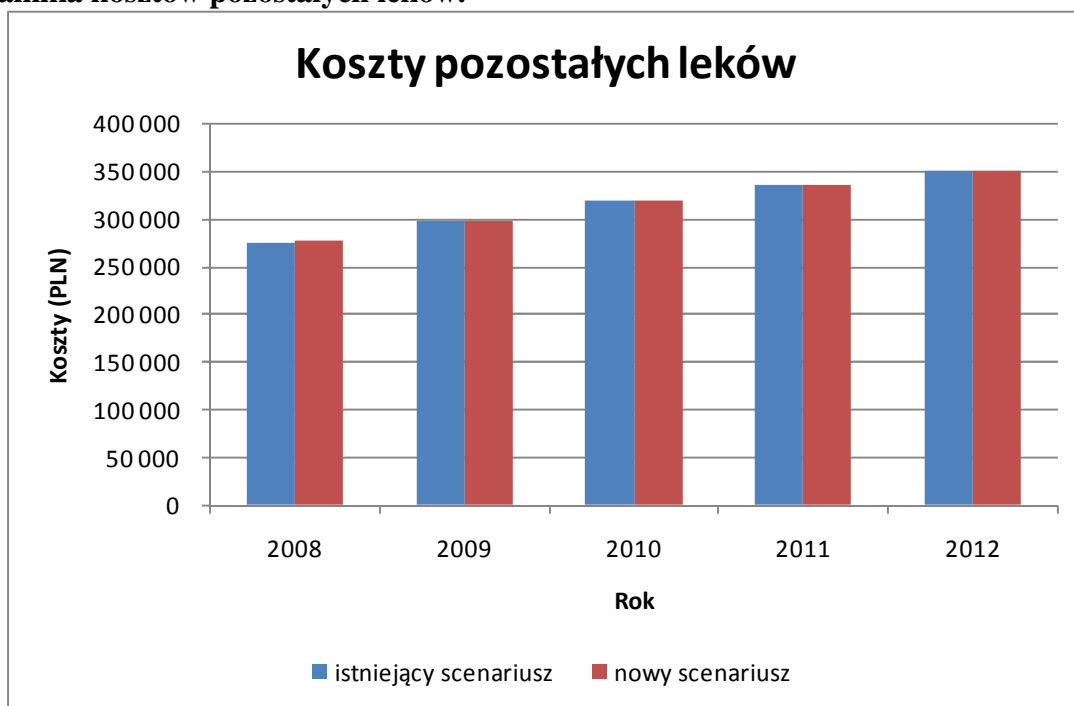
W rozważanym modelu nie zmienia się koszt procedur ambulatoryjnych.

Porównanie obu scenariuszy w zakresie różnych kategorii kosztów prezentują poniższe ryciny i tabela.

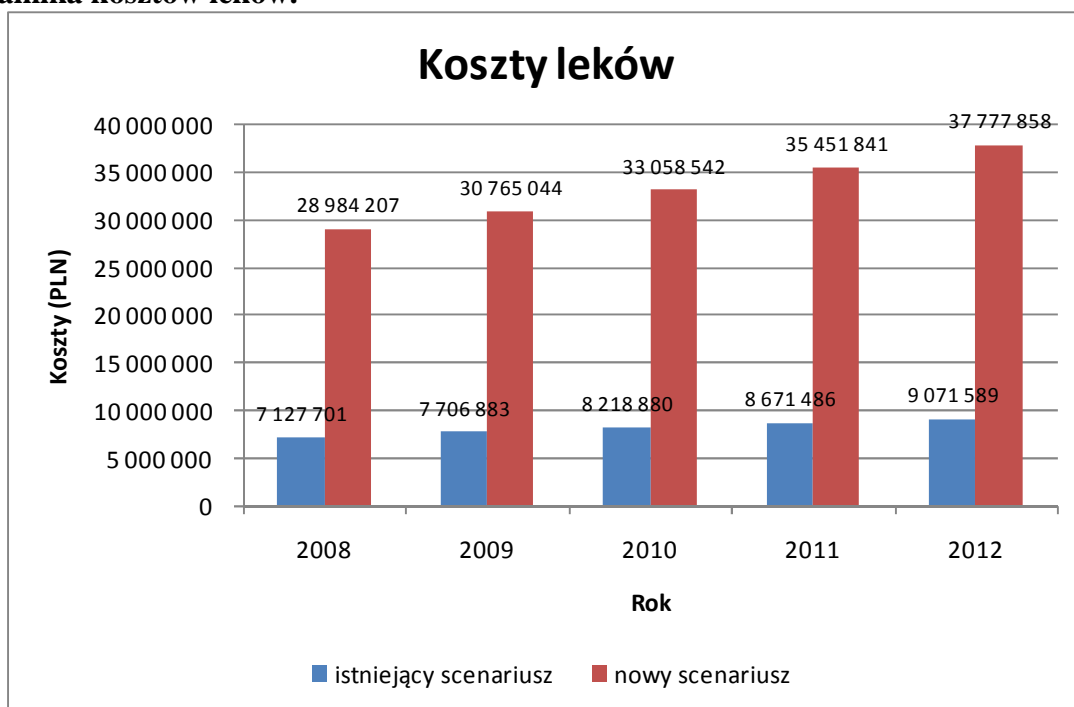
**Rycina 36.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



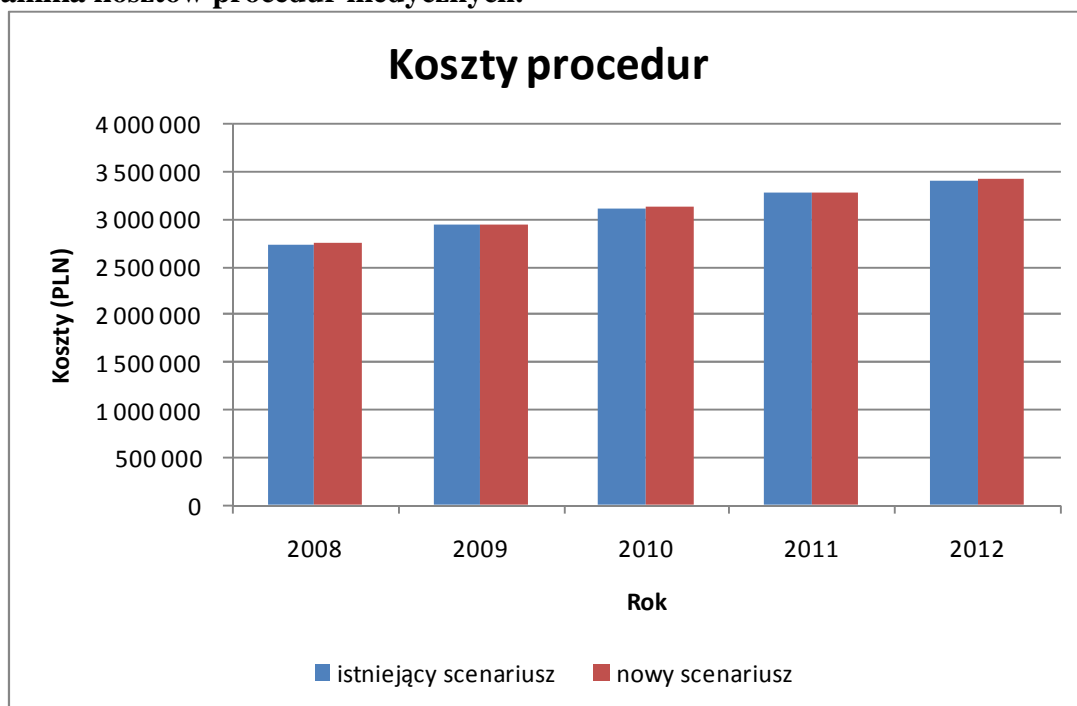
**Rycina 37.**  
**Dynamika kosztów pozostałych leków.**



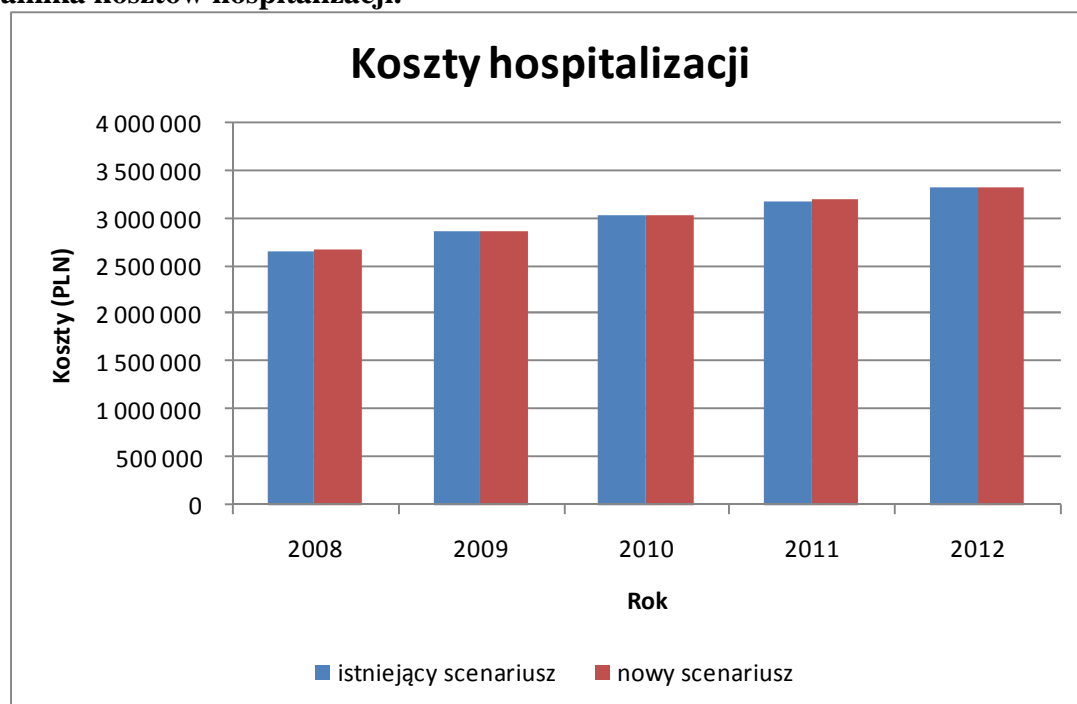
**Rycina 38.**  
**Dynamika kosztów leków.**



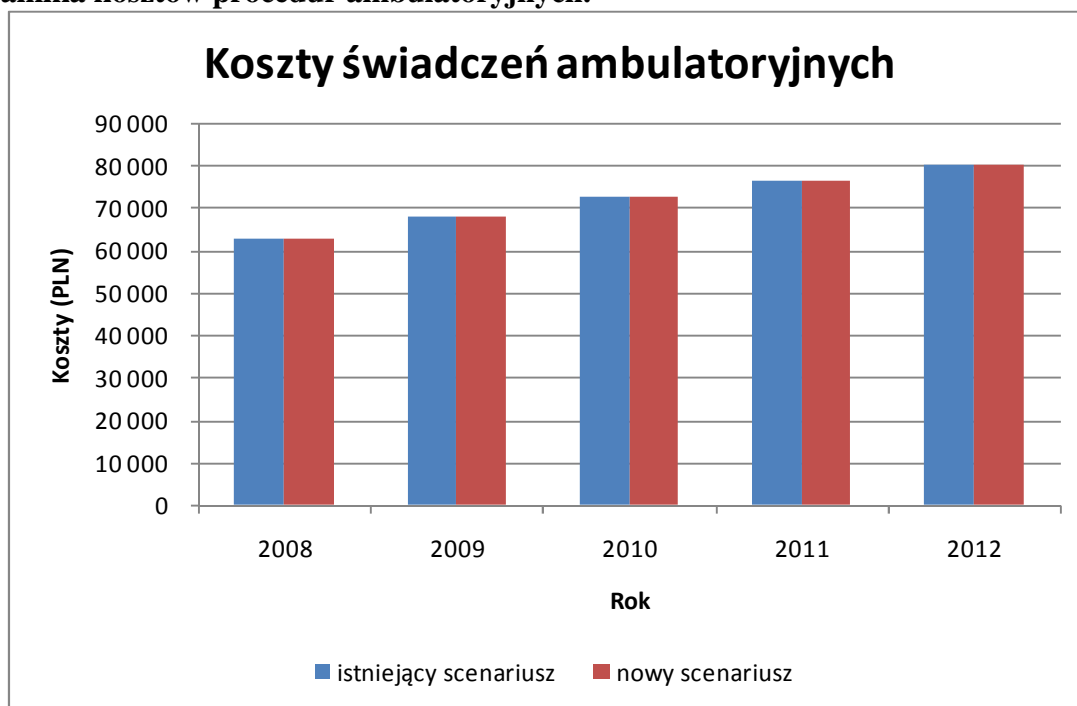
**Rycina 39.**  
**Dynamika kosztów procedur medycznych.**



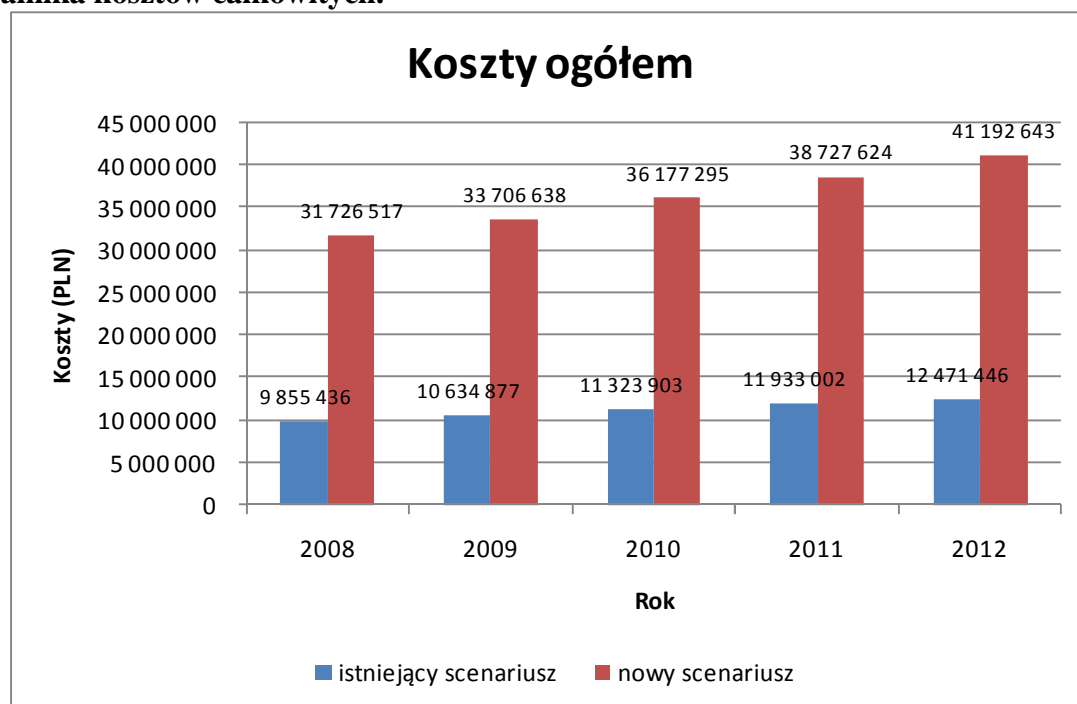
**Rycina 40.**  
**Dynamika kosztów hospitalizacji.**



**Rycina 41.**  
**Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.**



**Rycina 42.**  
**Dynamika kosztów całkowitych.**



**Tabela 23.**  
**Wyniki analizy inkrementalnej.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	5 133 299,37	3 672 872,69	3 109 947,30	2 899 154,60	2 825 584,35	<b>17 640 858,31</b>
treprostinil	3 813 849,66	4 709 232,57	5 508 398,32	6 270 765,51	7 009 693,94	<b>27 311 940,01</b>
iloprost	2 416 471,41	2 885 558,05	3 304 384,95	3 694 761,36	4 063 193,54	<b>16 364 369,31</b>
bosentan	6 281 357,89	6 913 111,57	7 476 785,58	7 988 249,44	8 453 358,50	<b>37 112 862,98</b>
sildenafil	4 211 263,48	4 877 070,67	5 439 786,47	5 927 028,36	6 354 009,30	<b>26 809 158,28</b>
łącznie koszty analizowanych leków	21 856 241,81	23 057 845,56	24 839 302,62	26 779 959,27	28 705 839,64	<b>125 239 188,89</b>
koszty pozostałych leków	264,07	315,42	358,68	396,31	429,55	<b>1 764,03</b>
całkowite koszty farmakoterapii	21 856 505,87	23 058 160,98	24 839 661,30	26 780 355,58	28 706 269,19	<b>125 240 952,92</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	14 575,53	13 599,90	13 730,87	14 266,60	14 927,62	<b>71 100,53</b>
porady ambulatoryjne	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
łącznie	14 575,53	13 599,90	13 730,87	14 266,60	14 927,62	<b>71 100,53</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>21 871 081,41</b>	<b>23 071 760,88</b>	<b>24 853 392,16</b>	<b>26 794 622,18</b>	<b>28 721 196,81</b>	<b>125 312 053,45</b>

### 4.3 Analiza scenariusza optymistycznego

Scenariusz optymistyczny różni się od realistycznego metodą szacowania wielkości leczonej populacji. Otóż w scenariuszu optymistycznym przyjęto wyższy poziom zapadalności równy 2,83 (zamiast 2,4) i wyższy odsetek pacjentów w klasie III/IV NYHA, równy 66,49% (zamiast 61,04%). Różnica między scenariuszem realistycznym i optymistycznym polega zatem na proporcjonalnym przeskalowaniu liczby pacjentów. Nie przekłada się to na proporcjonalne przeskalowanie kosztów z tego względu, że w modelu uwzględnione są koszty wstępnej diagnostyki, a te stosują się jedynie do nowozdiagnozowanych pacjentów, a nie do pacjentów chorych już na początku analizowanego okresu.

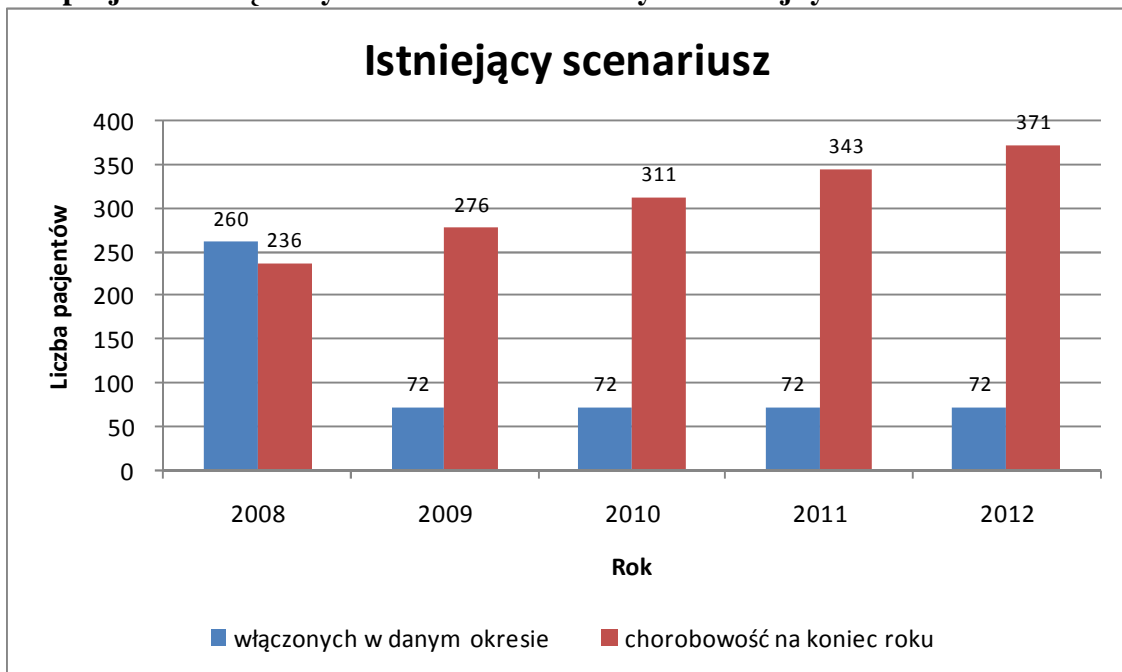
#### 4.3.1 Analiza istniejącej praktyki

Średni koszt osobomiesiaca leczenia wynosi w scenariuszu opisującym istniejącą praktykę ok. 4 136,25 PLN i jest oczywiście równy średniemu kosztowi dla scenariusza realistycznego. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 10,79 mln PLN do 17,68 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 10,79 mln PLN; 12,85 mln PLN; 14,66 mln PLN; 16,26 mln PLN; 17,68 mln PLN).

Struktura kosztów jest podobna do scenariusza realistycznego. Dominującym elementem są koszty leków (71,98% kosztów całkowitych), a wśród nich koszty treprostinilu i iloprostu (odpowiednio 71,46% i 24,04% kosztów wszystkich leków). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,74%).

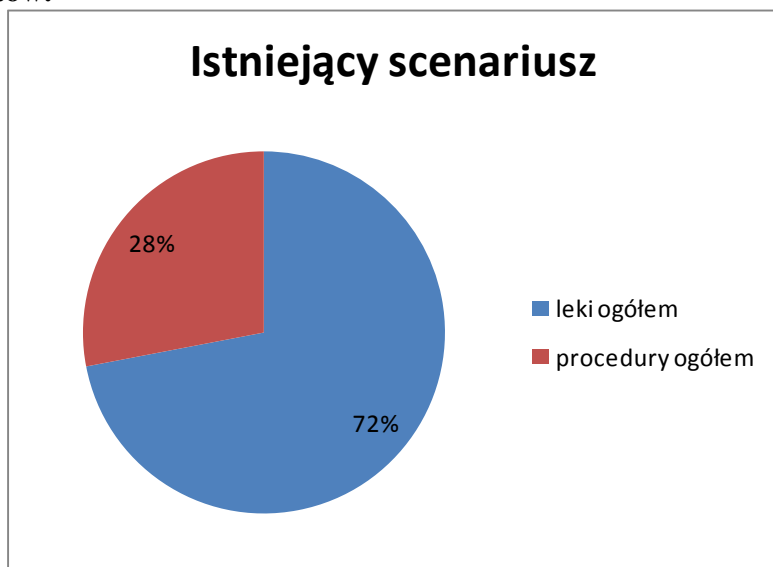
#### Rycina 43.

Liczba pacjentów włączanych do leczenia i leczonych w kolejnych latach.

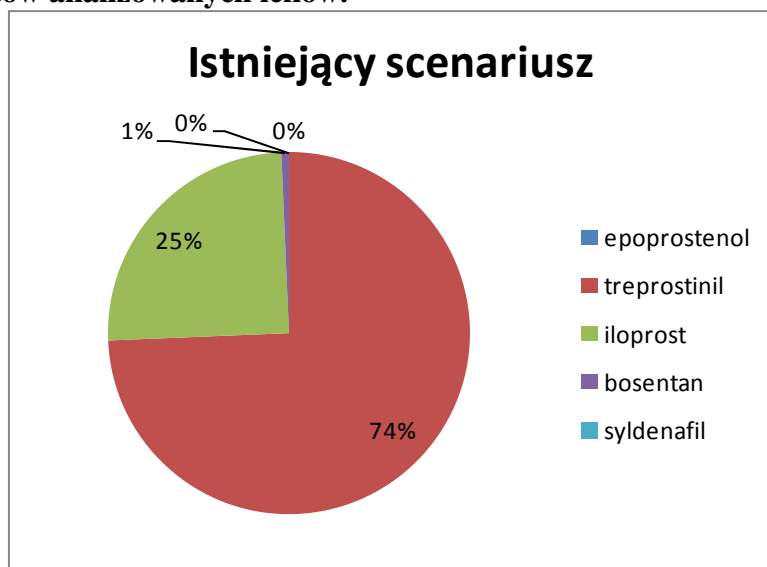




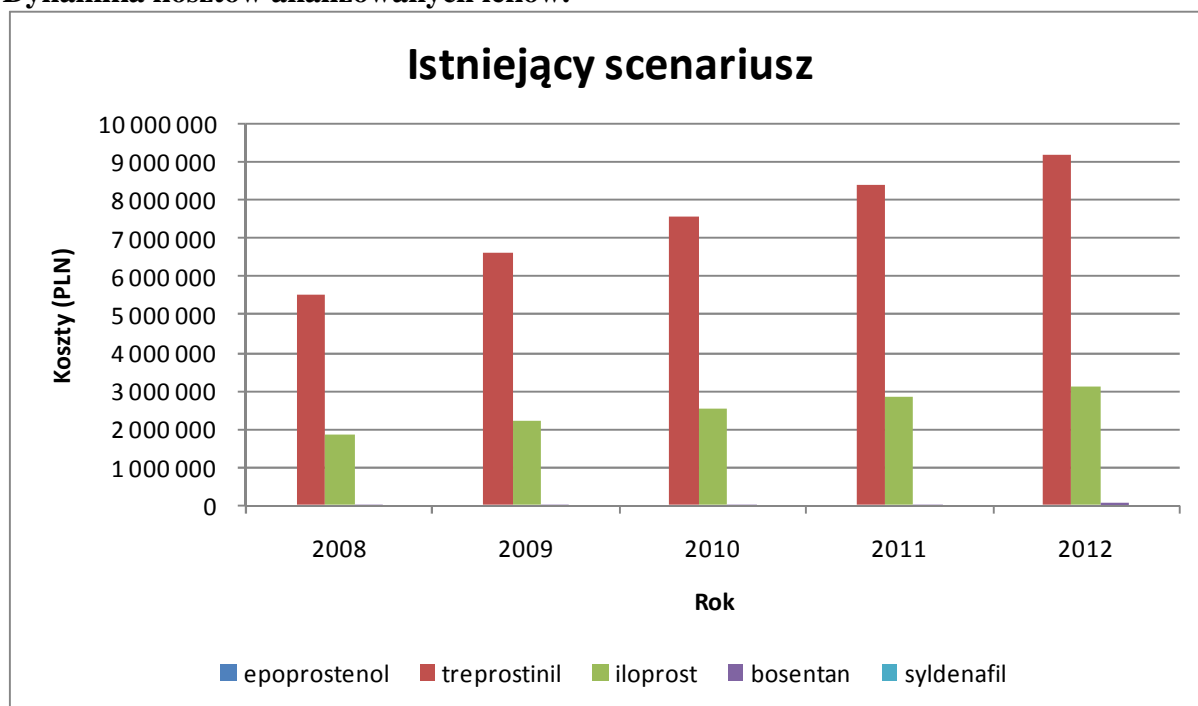
**Rycina 44.**  
**Struktura kosztów.**



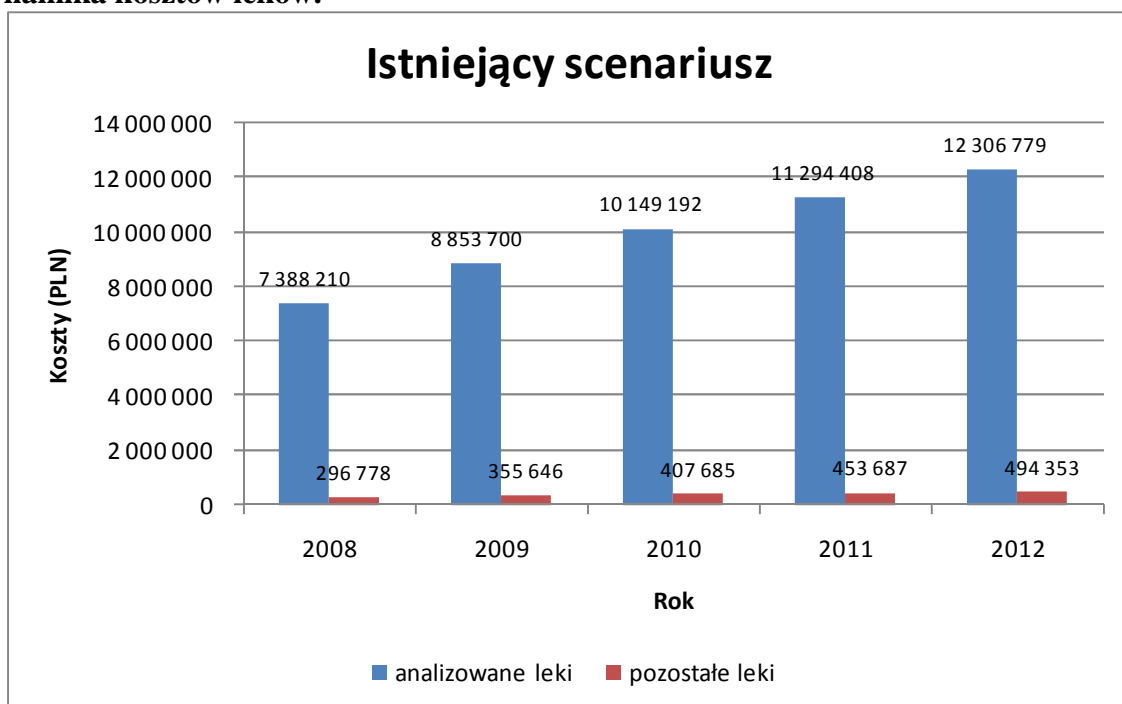
**Rycina 45.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



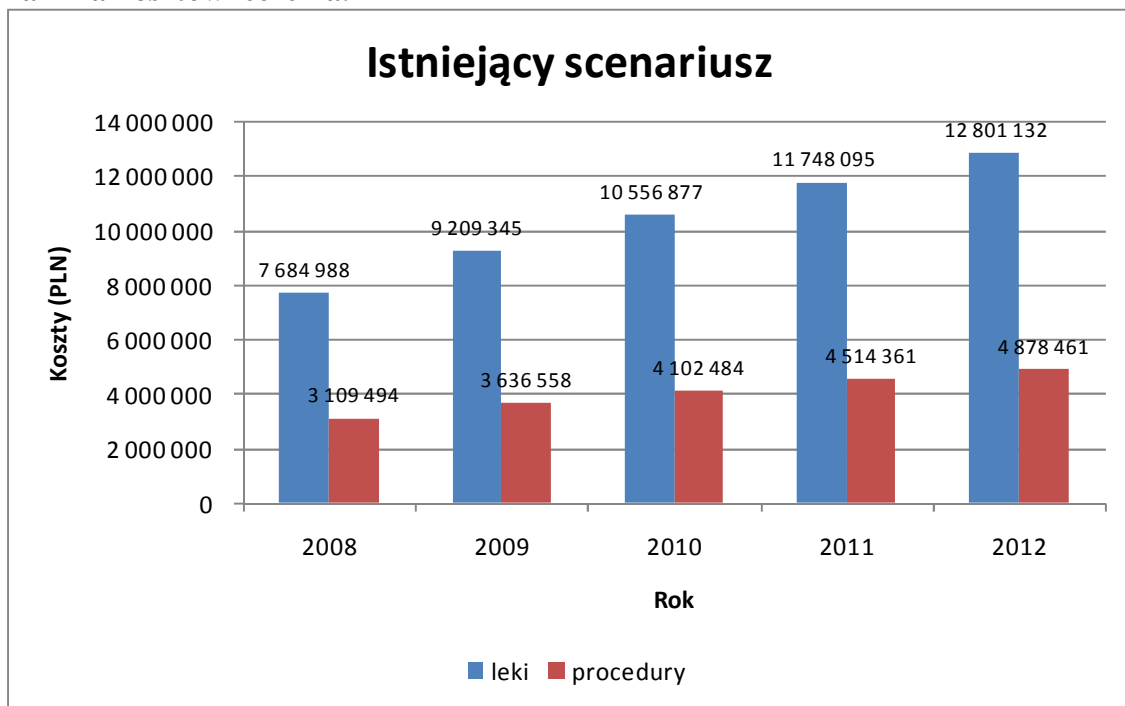
**Rycina 46.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



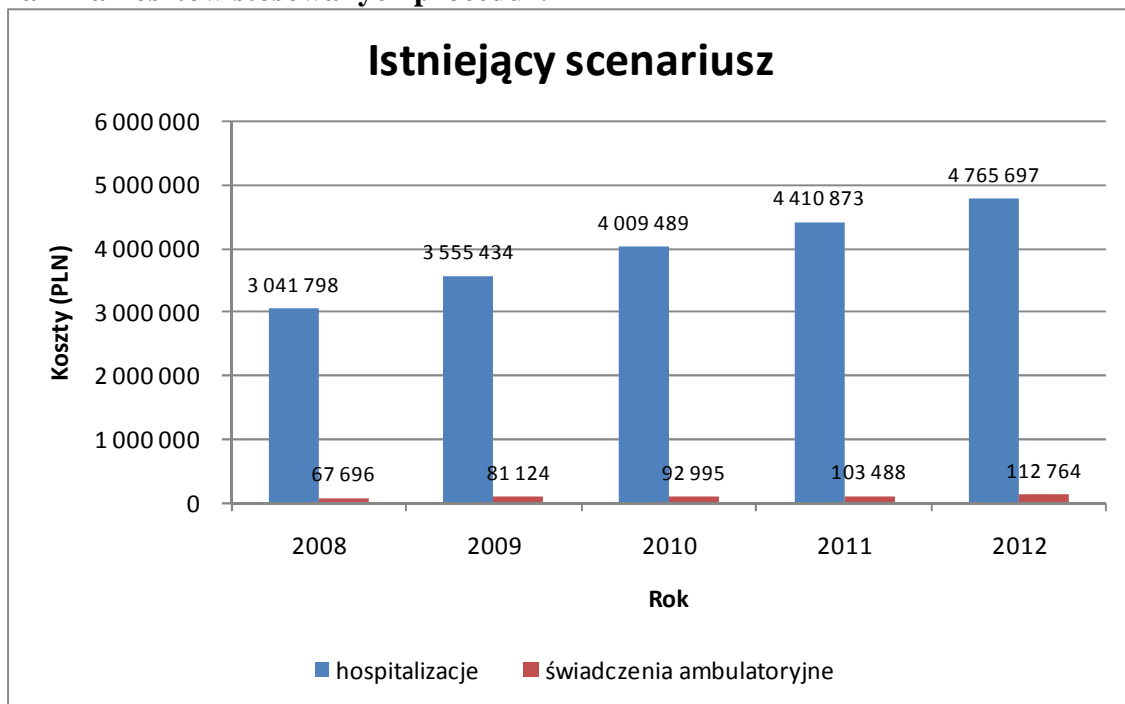
**Rycina 47.**  
**Dynamika kosztów leków.**



**Rycina 48.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 49.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 24.****Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.**

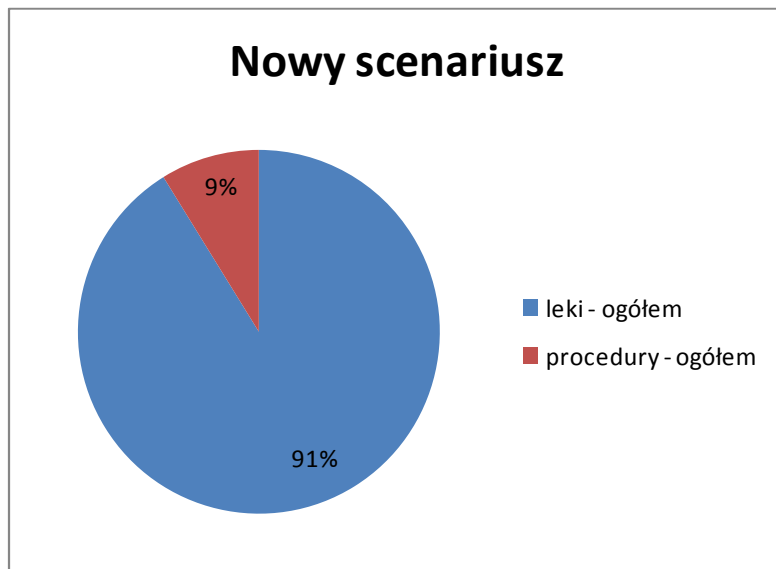
	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	260	72	72	72	72	<b>546</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 581	3 093	3 546	3 946	4 300	<b>17 466</b>
Liczba chorych na koniec roku	236	276	311	343	371	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
treprostinil	5 491 981,32	6 581 344,22	7 544 341,02	8 395 630,19	9 148 169,82	<b>37 161 466,58</b>
iloprost	1 847 426,27	2 213 872,83	2 537 811,58	2 824 173,44	3 077 317,32	<b>12 500 601,44</b>
bosentan	48 802,28	58 482,47	67 039,75	74 604,39	81 291,53	<b>330 220,43</b>
sildenafil	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
łącznie koszty analizowanych leków	7 388 209,87	8 853 699,51	10 149 192,35	11 294 408,03	12 306 778,68	<b>49 992 288,45</b>
koszty pozostałych leków	296 778,27	355 645,78	407 684,65	453 687,02	494 353,11	<b>2 008 148,82</b>
całkowite koszty farmakoterapii	7 684 988,14	9 209 345,29	10 556 877,00	11 748 095,04	12 801 131,79	<b>52 000 437,27</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	3 041 797,51	3 555 434,16	4 009 488,96	4 410 873,40	4 765 697,25	<b>19 783 291,27</b>
porady ambulatoryjne	67 696,35	81 124,27	92 994,55	103 487,88	112 763,99	<b>458 067,05</b>
łącznie	3 109 493,86	3 636 558,43	4 102 483,51	4 514 361,28	4 878 461,23	<b>20 241 358,32</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>10 794 482,00</b>	<b>12 845 903,72</b>	<b>14 659 360,52</b>	<b>16 262 456,33</b>	<b>17 679 593,02</b>	<b>72 241 795,58</b>

### 4.3.2 Koszty nowego scenariusza

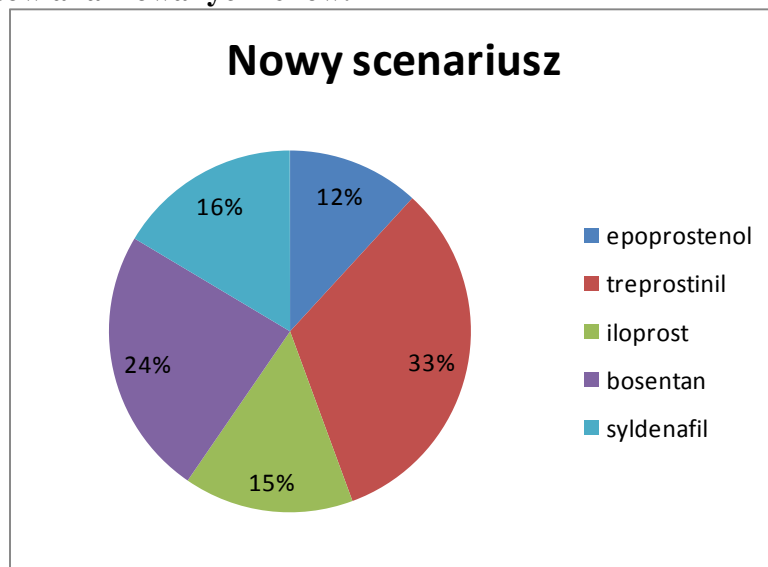
Średni koszt osobomiesiąca leczenia wynosi w scenariuszu opisującym istniejącą praktykę ok. 13 203,32 PLN i jest oczywiście równy średniemu kosztowi dla scenariusza realistycznego. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 34,32 mln PLN do 57,59 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 34,32 mln PLN; 40,28 mln PLN; 46,3 mln PLN; 52,11 mln PLN; 57,59 mln PLN).

Dominującym elementem są koszty leków (91,18% kosztów całkowitych); wśród nich koszty poszczególnych leków kształtują się następująco: bosentan (23,8%), epoprostenol (11,72%), iloprost (15,04%), syldenafil (16,26%), treprostinil (32,22%). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,75%).

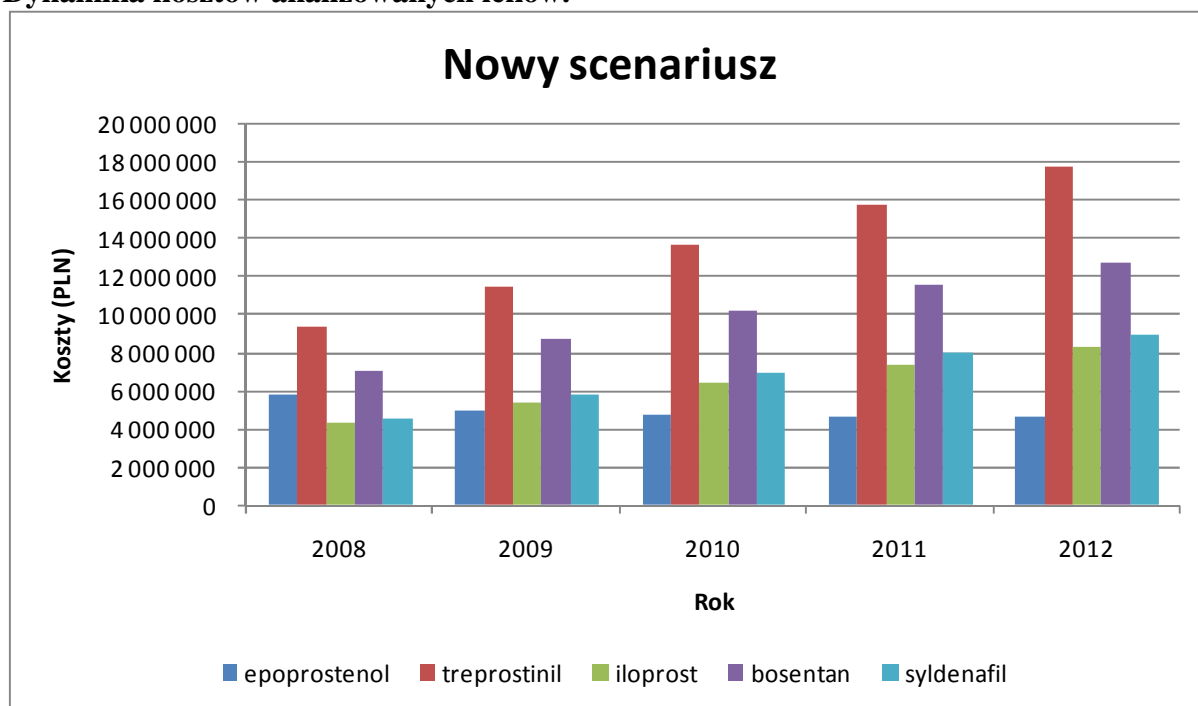
**Rycina 50.**  
**Struktura kosztów.**



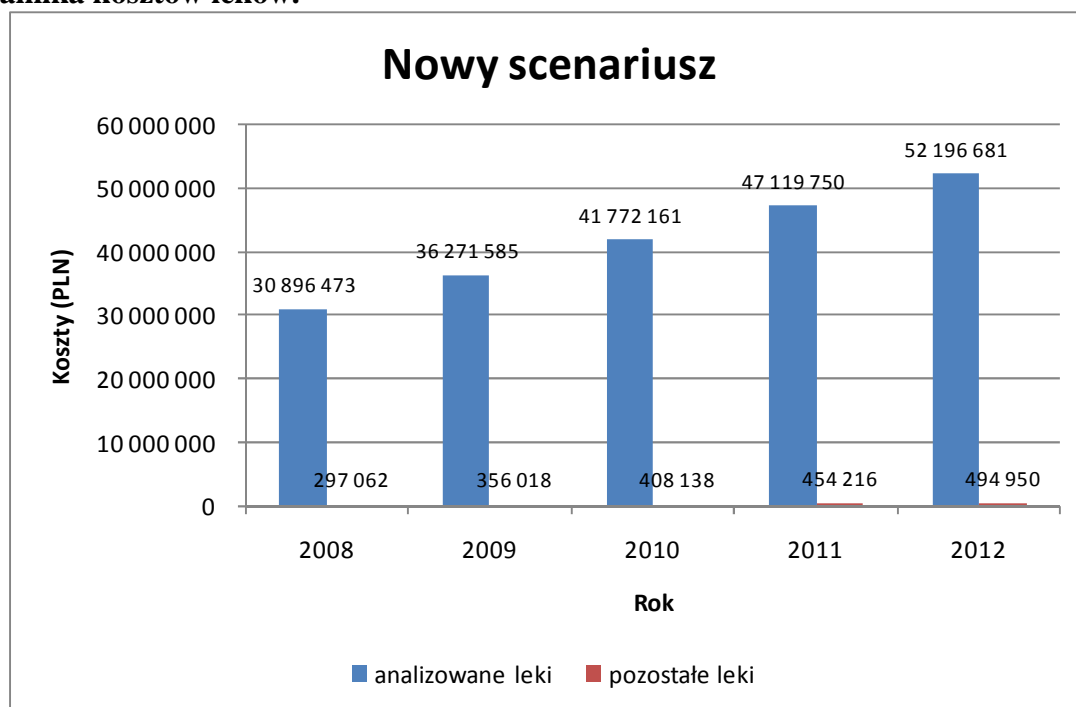
**Rycina 51.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



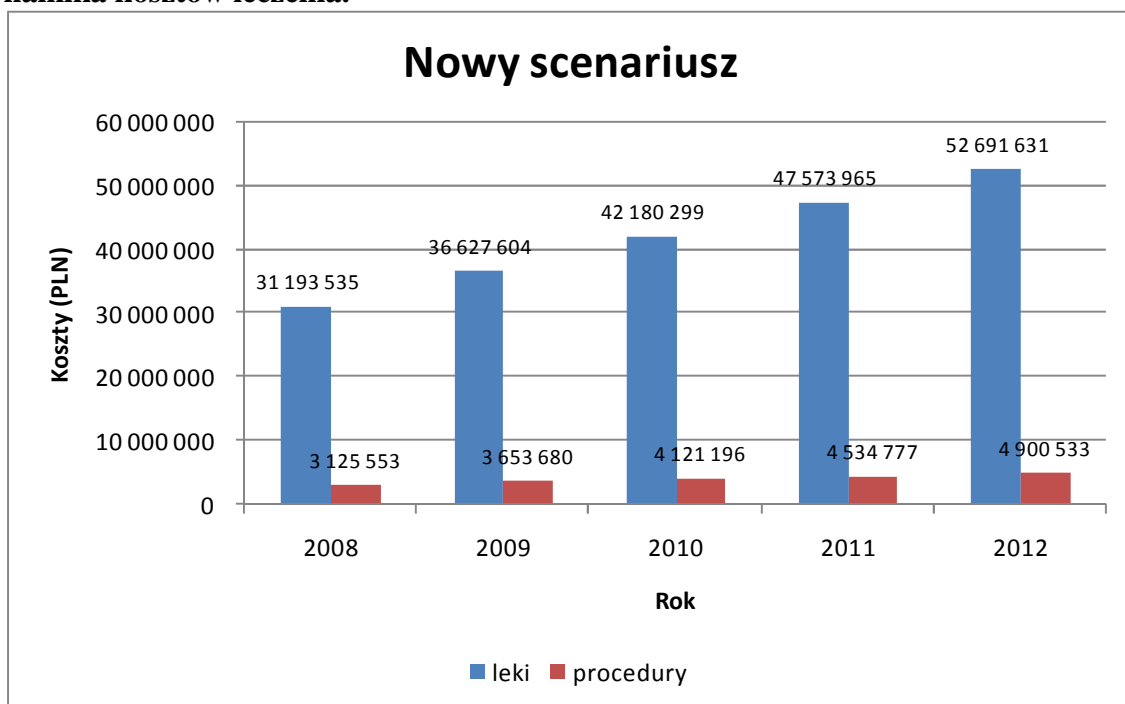
**Rycina 52.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



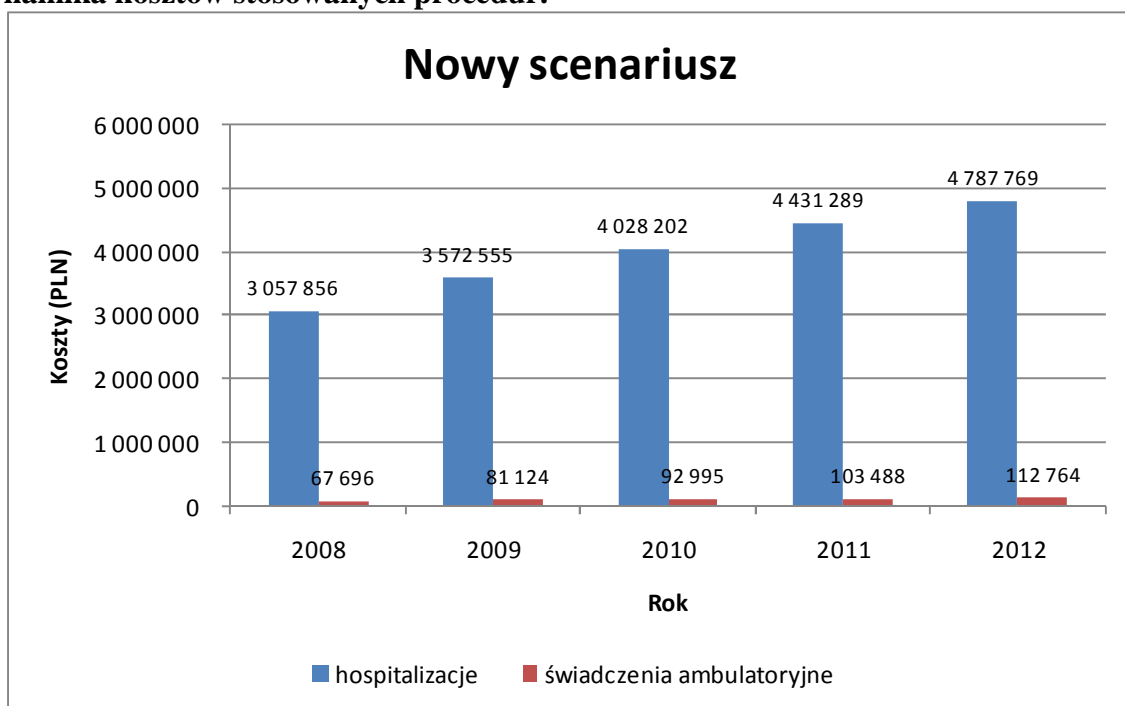
**Rycina 53.**  
**Dynamika kosztów leków.**



**Rycina 54.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 55.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 25.**  
**Koszty nowego scenariusza.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	260	72	72	72	72	<b>546</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 581	3 093	3 546	3 946	4 300	<b>17 466</b>
Liczba chorych na koniec roku	236	276	311	343	371	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	5 745 247,36	4 944 907,01	4 685 951,48	4 629 045,68	4 642 845,14	<b>24 647 996,66</b>
treprostinil	9 291 980,85	11 449 447,80	13 581 068,06	15 686 374,16	17 744 526,82	<b>67 753 397,69</b>
iloprost	4 324 428,42	5 347 695,32	6 350 936,17	7 329 383,01	8 273 919,07	<b>31 626 361,99</b>
bosentan	6 996 597,22	8 722 982,84	10 203 700,02	11 491 282,26	12 620 080,55	<b>50 034 642,89</b>
sildenafil	4 538 219,18	5 806 552,43	6 950 505,13	7 983 664,51	8 915 309,04	<b>34 194 250,29</b>
łącznie koszty analizowanych leków	30 896 473,04	36 271 585,39	41 772 160,86	47 119 749,62	52 196 680,62	<b>208 256 649,52</b>
koszty pozostałych leków	297 061,67	356 018,14	408 138,48	454 215,62	494 950,18	<b>2 010 384,10</b>
całkowite koszty farmakoterapii	31 193 534,71	36 627 603,53	42 180 299,34	47 573 965,24	52 691 630,80	<b>210 267 033,62</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	3 057 856,33	3 572 555,45	4 028 201,55	4 431 288,86	4 787 769,31	<b>19 877 671,50</b>
porady ambulatoryjne	67 696,35	81 124,27	92 994,55	103 487,88	112 763,99	<b>458 067,05</b>
łącznie	3 125 552,68	3 653 679,72	4 121 196,11	4 534 776,75	4 900 533,30	<b>20 335 738,55</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>34 319 087,39</b>	<b>40 281 283,25</b>	<b>46 301 495,45</b>	<b>52 108 741,98</b>	<b>57 592 164,10</b>	<b>230 602 772,17</b>



### 4.3.3 Analiza inkrementalna

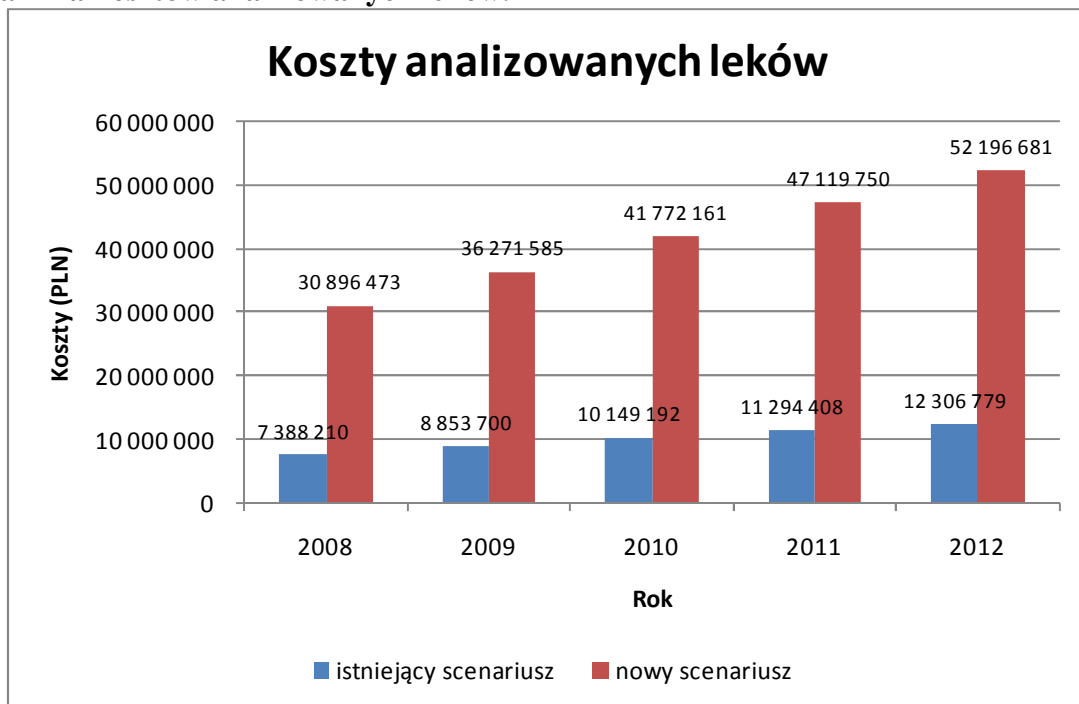
Rozważając zamianę scenariusza opisującego istniejącą praktykę na nowy scenariusz uzyskujemy wzrost średniego miesięcznego kosztu terapii równy 9 067,07 PLN. Nie zmienia się przy tym leczona populacja (zarówno w zakresie zapadalności, jak i chorobowości). Wzrost kosztów rocznych w wielkościach bezwzględnych w horyzoncie kolejnych pięciu lat wynosi: 23,52 mln PLN, 27,44 mln PLN, 31,64 mln PLN, 35,85 mln PLN, 39,91 mln PLN.

Niemal całość tego wzrostu wynika ze zwiększenia kosztów stosowania analizowanych leków (99,94%). Udział poszczególnych leków w tym wzroście kosztów wynosi odpowiednio: bozentan (31,41%), epoprostenol (15,57%), iloprost (12,08%), sildenafil (21,61%), treprostinil (19,33%).

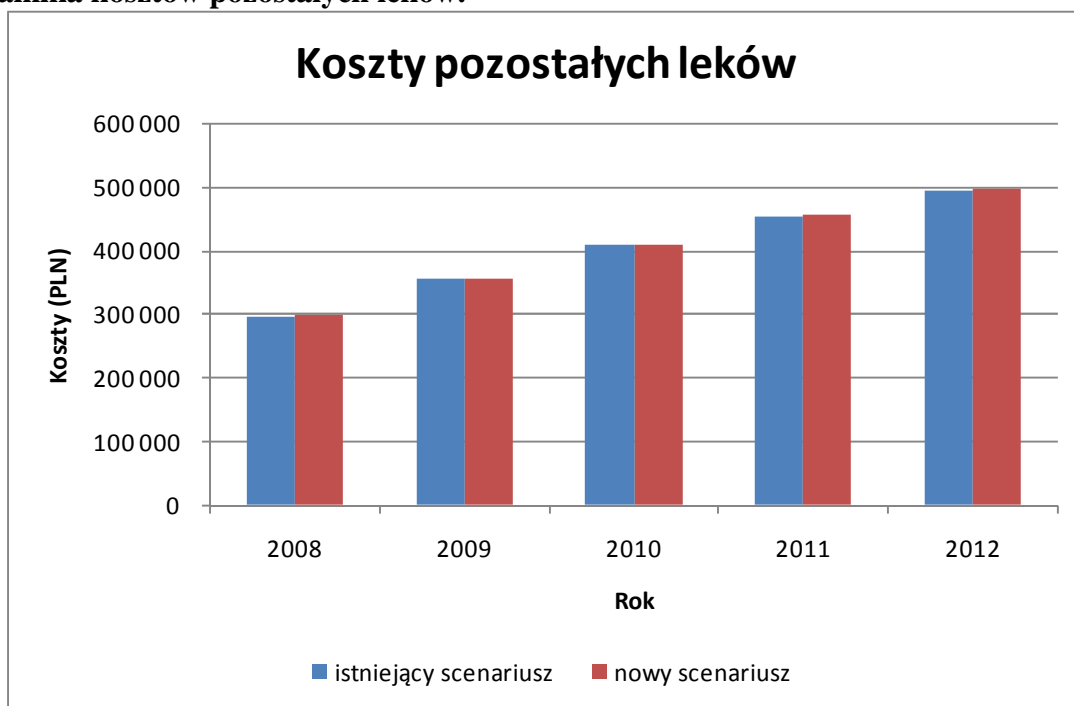
W rozważanym modelu nie zmienia się koszt procedur ambulatoryjnych.

Porównanie obu scenariuszy w zakresie różnych kategorii kosztów prezentują poniższe ryciny i tabela.

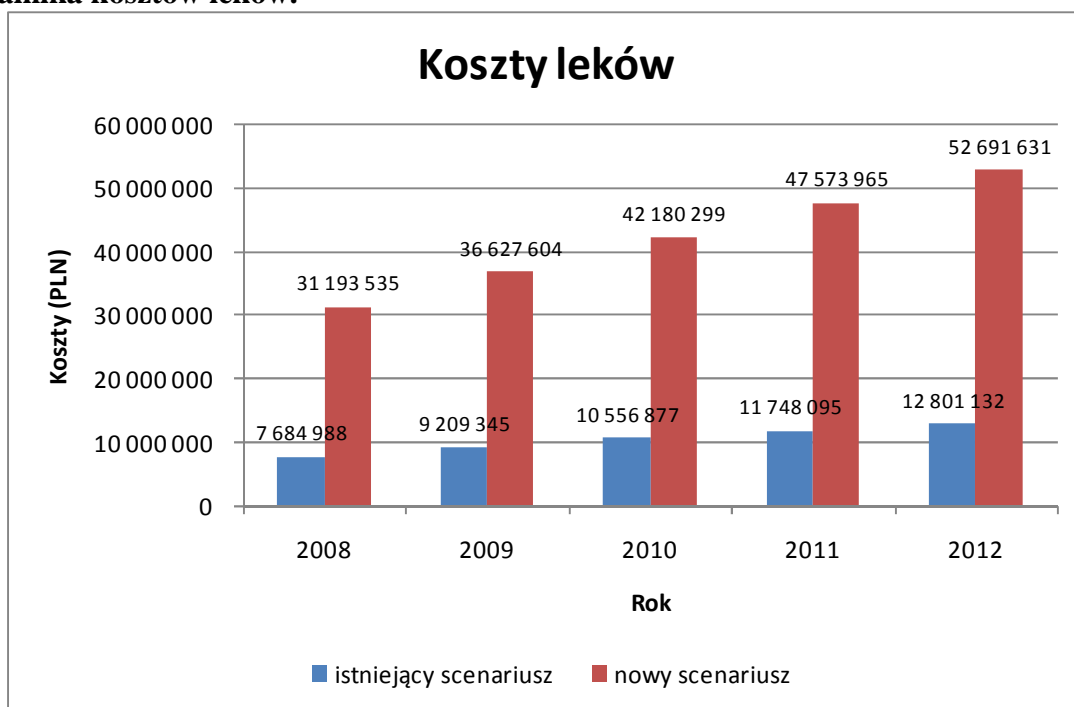
**Rycina 56.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



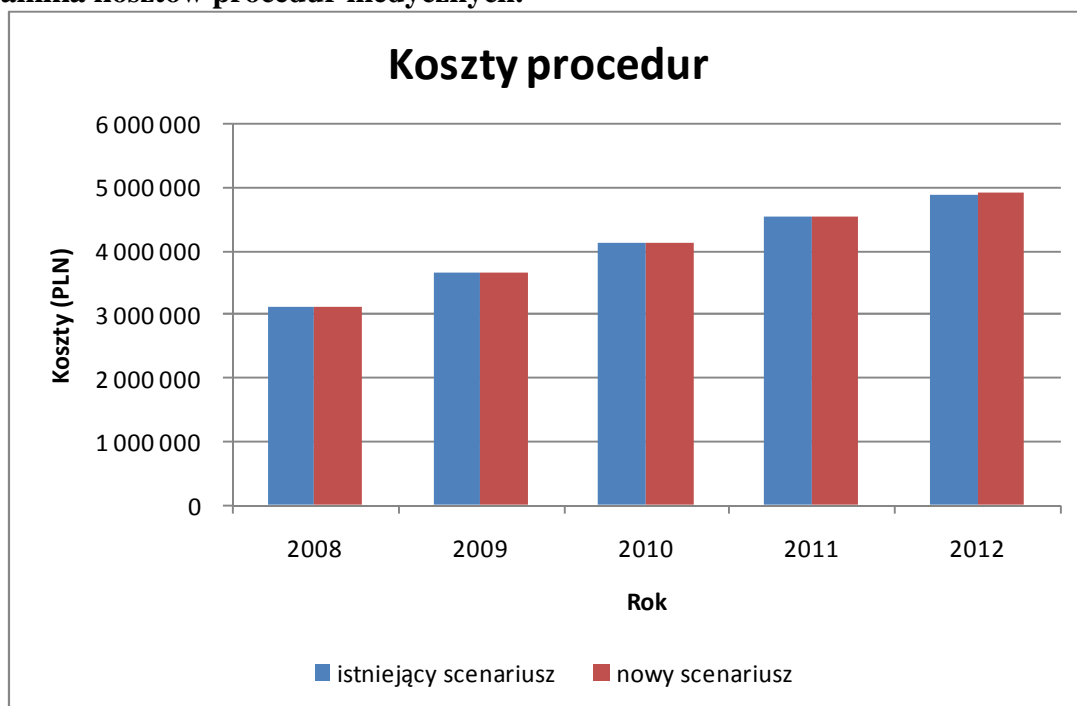
**Rycina 57.**  
**Dynamika kosztów pozostałych leków.**



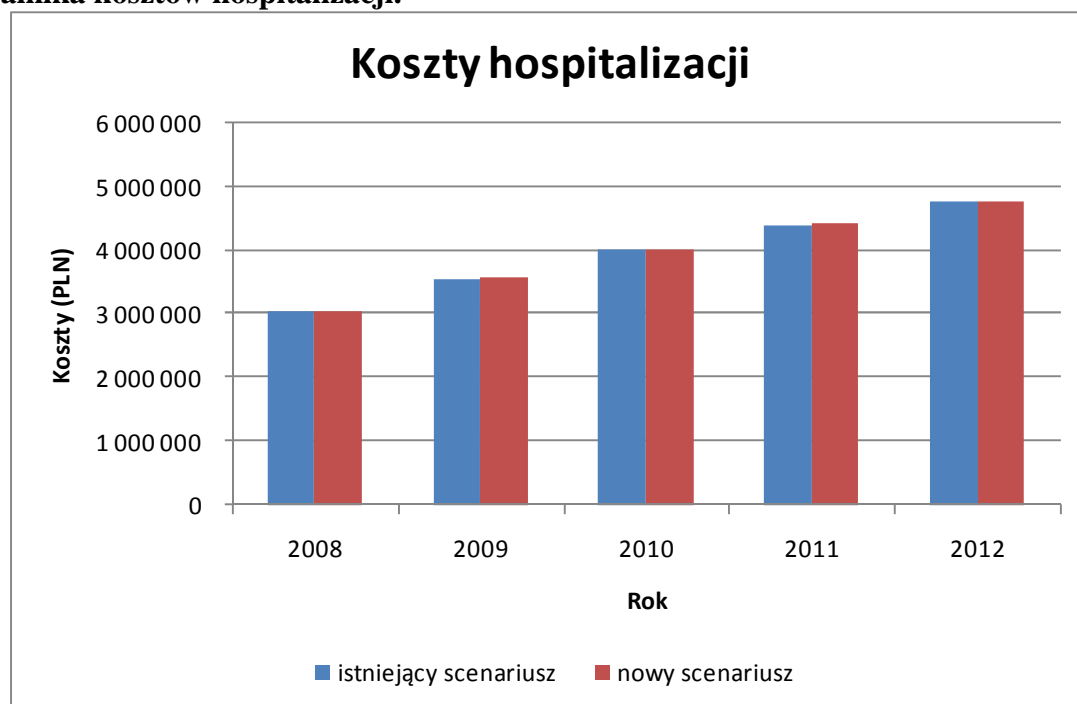
**Rycina 58.**  
**Dynamika kosztów leków.**



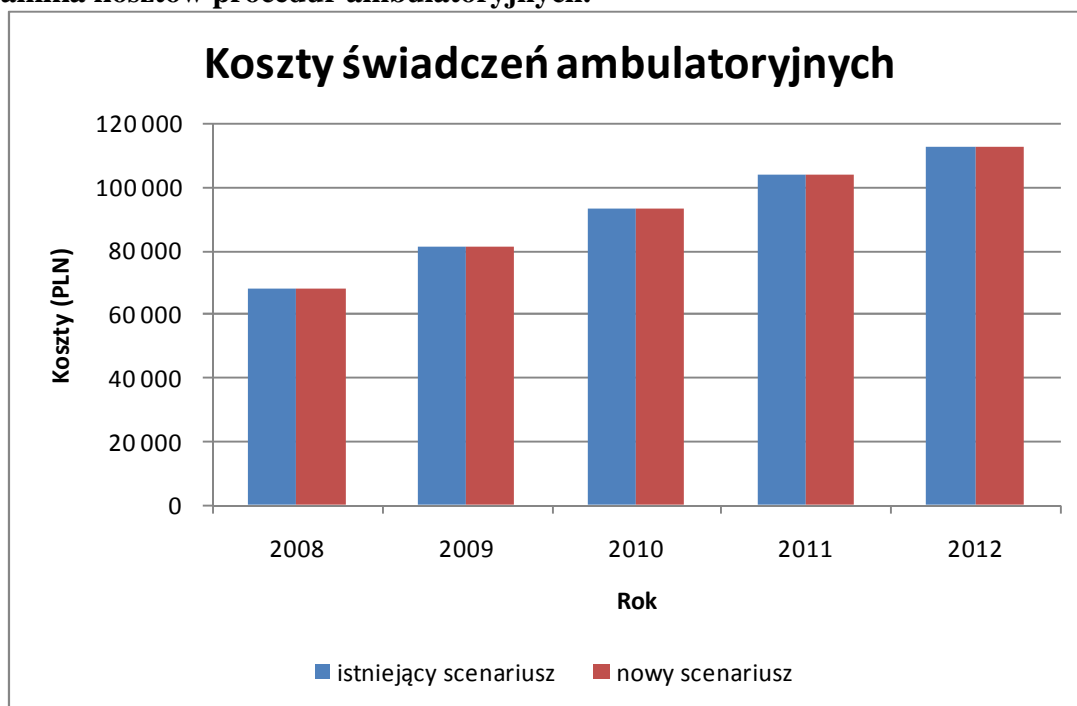
**Rycina 59.**  
**Dynamika kosztów procedur medycznych.**



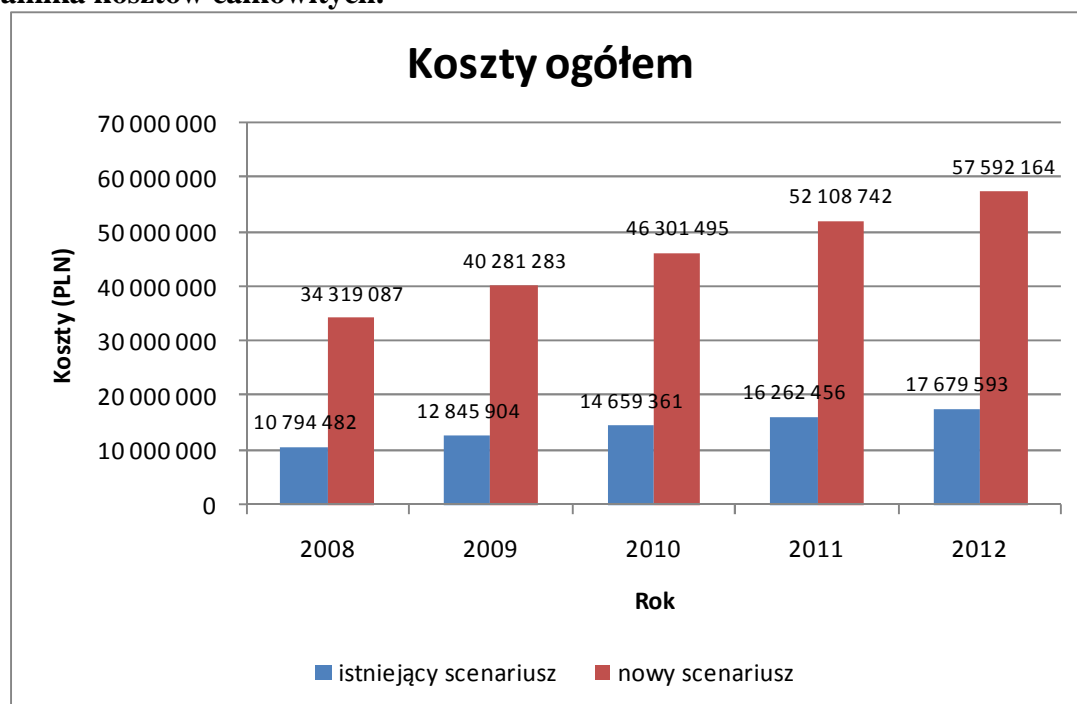
**Rycina 60.**  
**Dynamika kosztów hospitalizacji.**



**Rycina 61.**  
**Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.**



**Rycina 62.**  
**Dynamika kosztów całkowitych.**



**Tabela 26.**  
**Wyniki analizy inkrementalnej.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów						
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	5 745 247,36	4 944 907,01	4 685 951,48	4 629 045,68	4 642 845,14	<b>24 647 996,66</b>
Liczba chorych na koniec roku	3 799 999,53	4 868 103,58	6 036 727,04	7 290 743,96	8 596 357,00	<b>30 591 931,11</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>	2 477 002,15	3 133 822,49	3 813 124,59	4 505 209,57	5 196 601,74	<b>19 125 760,55</b>
epoprostenol	6 947 794,94	8 664 500,37	10 136 660,26	11 416 677,86	12 538 789,02	<b>49 704 422,46</b>
treprostynil	4 538 219,18	5 806 552,43	6 950 505,13	7 983 664,51	8 915 309,04	<b>34 194 250,29</b>
iloprost	23 508 263,16	27 417 885,88	31 622 968,50	35 825 341,59	39 889 901,94	<b>158 264 361,07</b>
bosentan	283,40	372,37	453,83	528,60	597,07	<b>2 235,28</b>
sildenafil	23 508 546,56	27 418 258,24	31 623 422,33	35 825 870,19	39 890 499,02	<b>158 266 596,35</b>
łączne koszty analizowanych leków						
koszty pozostałych leków	16 058,82	17 121,29	18 712,60	20 415,46	22 072,07	<b>94 380,24</b>
całkowite koszty farmakoterapii	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>	16 058,82	17 121,29	18 712,60	20 415,46	22 072,07	<b>94 380,24</b>
hospitalizacje						
porady ambulatoryjne	<b>23 524 605,38</b>	<b>27 435 379,53</b>	<b>31 642 134,93</b>	<b>35 846 285,66</b>	<b>39 912 571,08</b>	<b>158 360 976,59</b>

## 4.4 Analiza scenariusza opartego na chorobowości

Scenariusz oparty na zmianie chorobowości różni się od realistycznego metodą szacowania wielkości leczonej populacji. W scenariuszu opartym na chorobowości przyjęto taką zapadalność, aby chorobowość na koniec analizowanego okresu wyniosła 570 pacjentów, co odpowiada poziomowi chorobowości zarejestrowanemu we Francji [4] i znacząco przekracza liczbę chorych pozostających pod opieką ośrodków specjalistycznych w Polsce.

Różnica między scenariuszem realistycznym i opartym na chorobowości polega zatem na proporcjonalnym przeskalowaniu liczby pacjentów. Nie przekłada się to na proporcjonalną zmianę kosztów z tego względu, że w modelu uwzględnione są koszty wstępnej diagnostyki, a te stosują się jedynie do nowozdiagnozowanych pacjentów, a nie do pacjentów chorych już na początku analizowanego okresu.

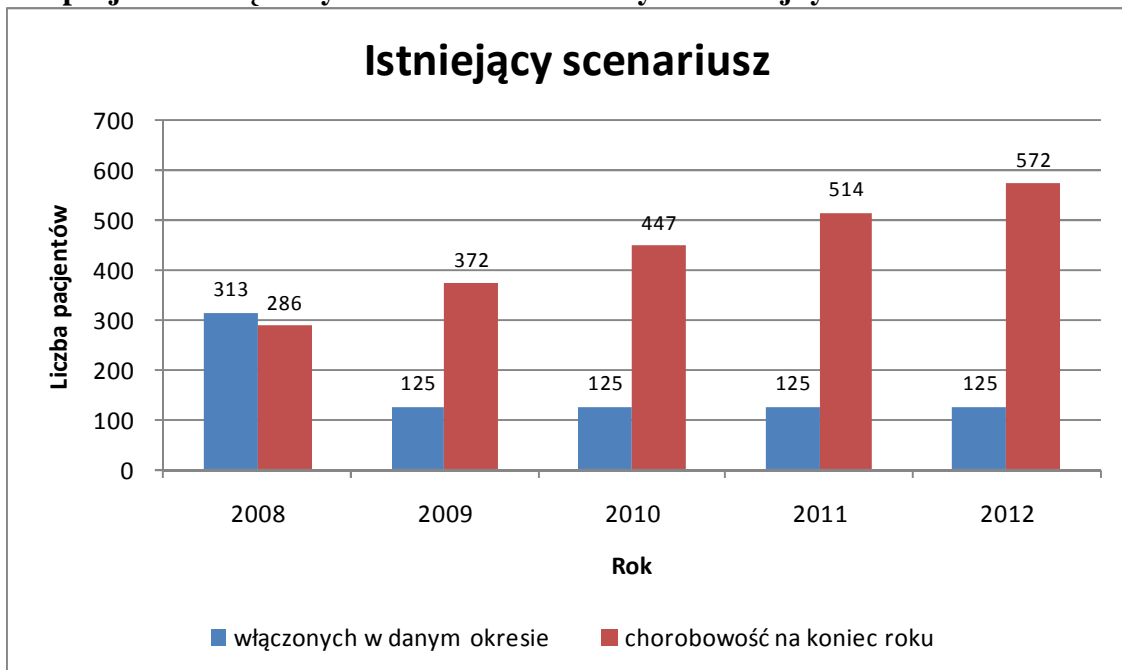
### 4.4.1 Analiza istniejącej praktyki

Średni koszt osobomiesiąca leczenia wynosi w scenariuszu opisującym istniejącą praktykę ok. 4 170,25 PLN i jest oczywiście równy średniemu kosztowi dla scenariusza realistycznego. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 12,48 mln PLN do 27,05 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 12,48 mln PLN; 16,82 mln PLN; 20,66 mln PLN; 24,05 mln PLN; 27,05 mln PLN).

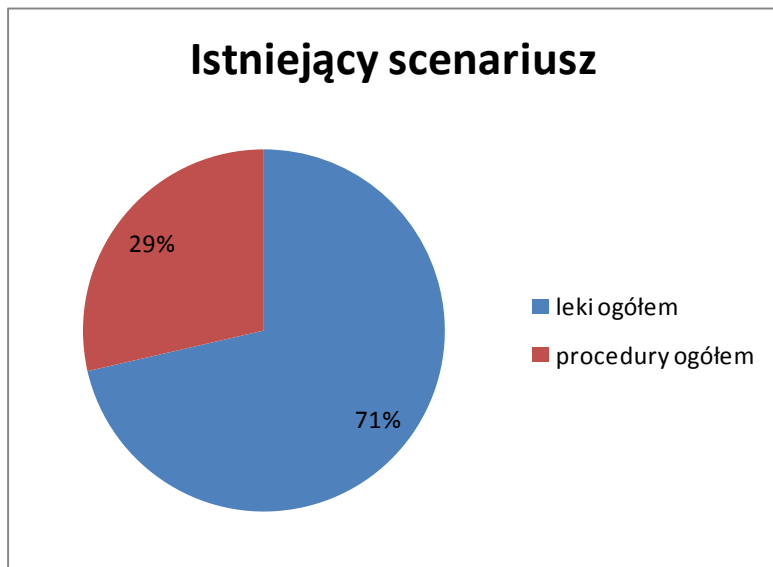
Struktura kosztów jest podobna do scenariusza realistycznego. Dominującym elementem są koszty leków (71,39% kosztów całkowitych), a wśród nich koszty treprostinilu i iloprostu (odpowiednio 71,46% i 24,04% kosztów wszystkich leków). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,8%).

#### Rycina 63.

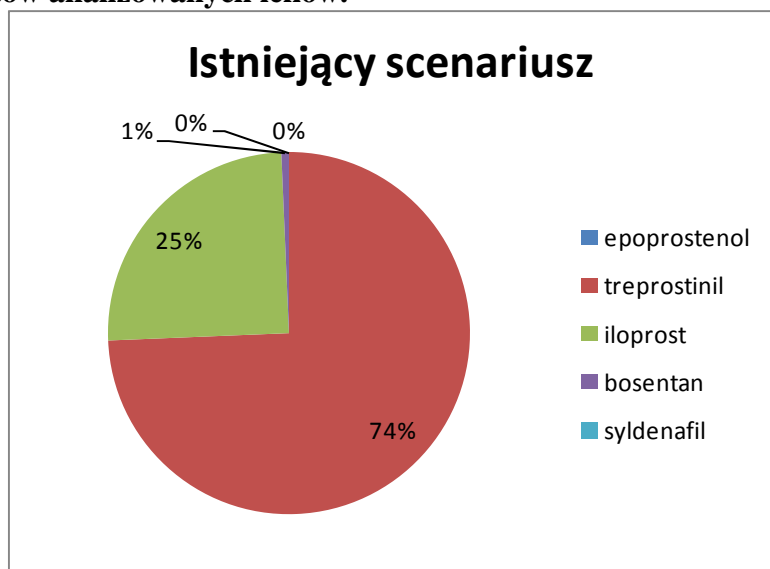
Liczba pacjentów włączanych do leczenia i leczonych w kolejnych latach.



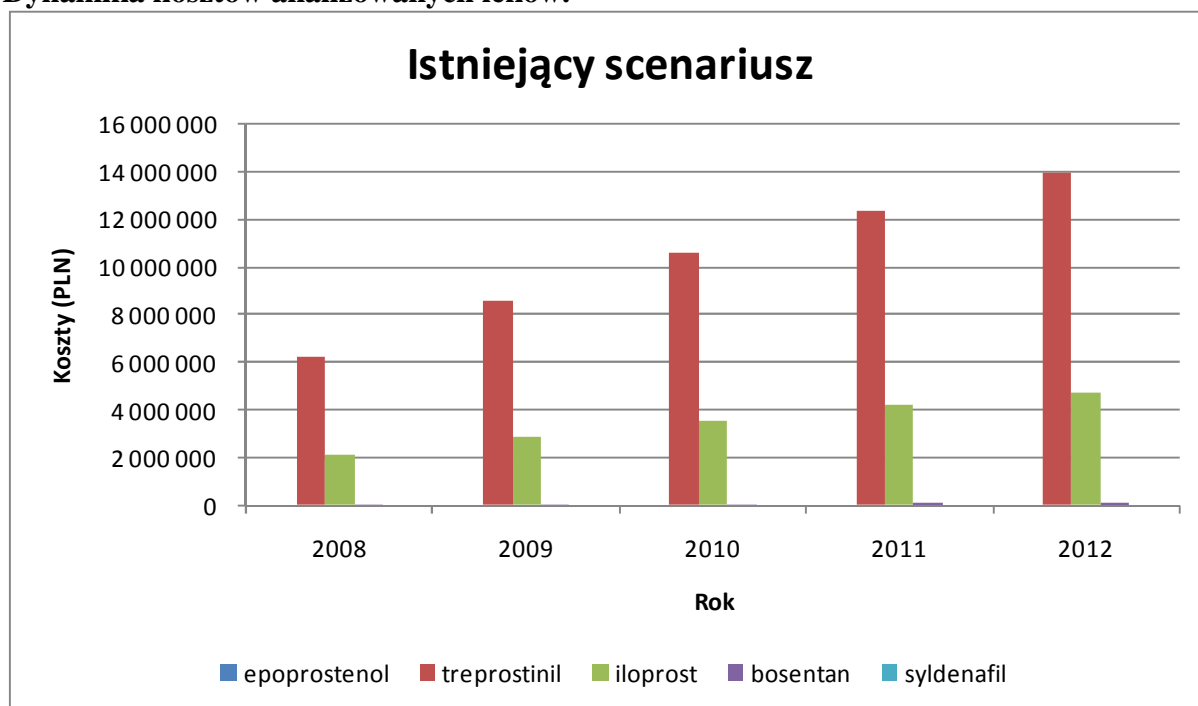
**Rycina 64.**  
**Struktura kosztów.**



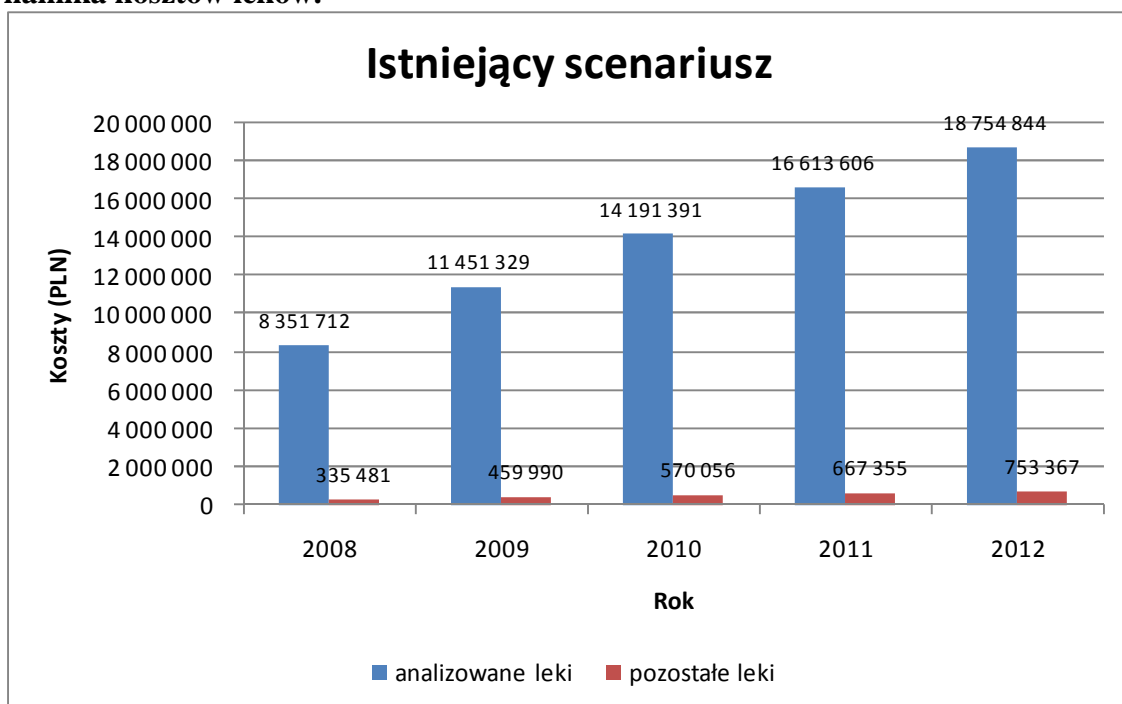
**Rycina 65.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



**Rycina 66.**  
Dynamika kosztów analizowanych leków.

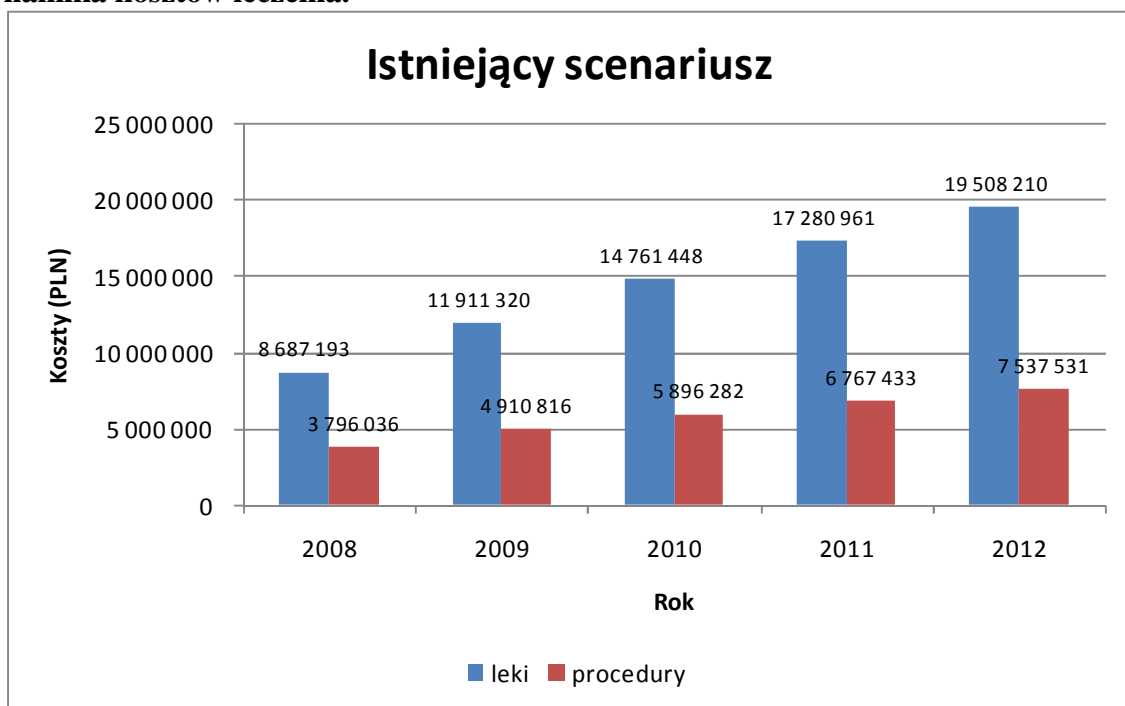


**Rycina 67.**  
Dynamika kosztów leków.

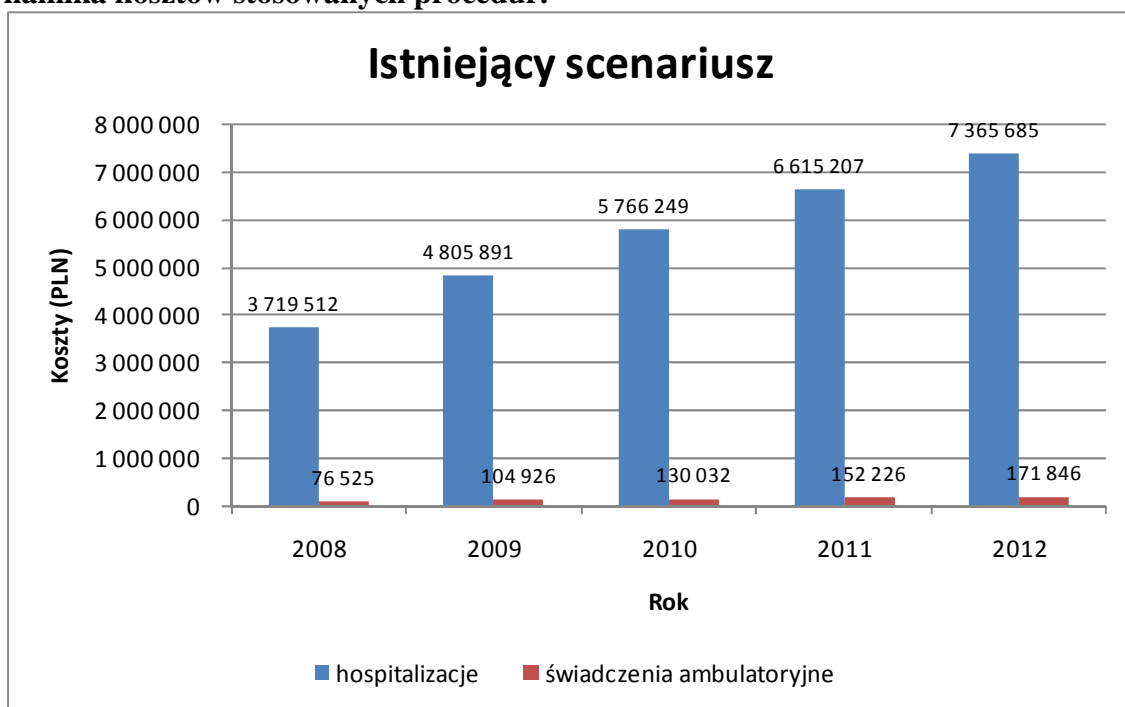




**Rycina 68.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 69.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 27.****Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.**

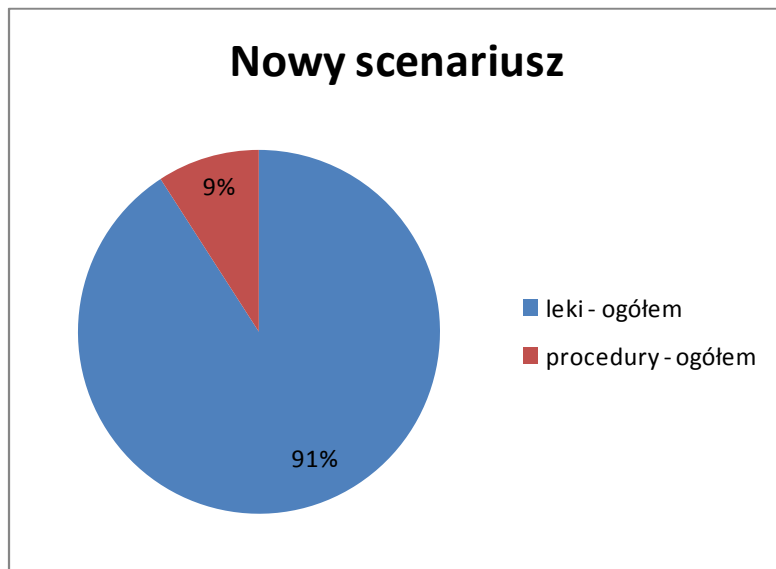
	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	313	125	125	125	125	<b>814</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 918	4 001	4 958	5 804	6 552	<b>24 233</b>
Liczba chorych na koniec roku	286	372	447	514	572	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
treprostinil	6 208 194,92	8 512 276,82	10 549 085,22	12 349 623,84	13 941 299,99	<b>51 560 480,78</b>
iloprost	2 088 350,58	2 863 411,75	3 548 565,81	4 154 242,01	4 689 659,77	<b>17 344 229,92</b>
bosentan	55 166,63	75 640,92	93 740,20	109 739,97	123 883,76	<b>458 171,48</b>
sildenafil	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
łącznie koszty analizowanych leków	8 351 712,13	11 451 329,49	14 191 391,23	16 613 605,82	18 754 843,51	<b>69 362 882,18</b>
koszty pozostałych leków	335 481,36	459 990,42	570 056,43	667 354,78	753 366,53	<b>2 786 249,52</b>
całkowite koszty farmakoterapii	8 687 193,49	11 911 319,91	14 761 447,67	17 280 960,60	19 508 210,04	<b>72 149 131,70</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	3 719 511,57	4 805 890,51	5 766 249,49	6 615 206,83	7 365 685,12	<b>28 272 543,51</b>
porady ambulatoryjne	76 524,69	104 925,72	130 032,23	152 226,39	171 846,02	<b>635 555,04</b>
łącznie	3 796 036,25	4 910 816,22	5 896 281,72	6 767 433,21	7 537 531,14	<b>28 908 098,55</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>12 483 229,74</b>	<b>16 822 136,13</b>	<b>20 657 729,38</b>	<b>24 048 393,82</b>	<b>27 045 741,17</b>	<b>101 057 230,25</b>

#### 4.4.2 Koszty nowego scenariusza

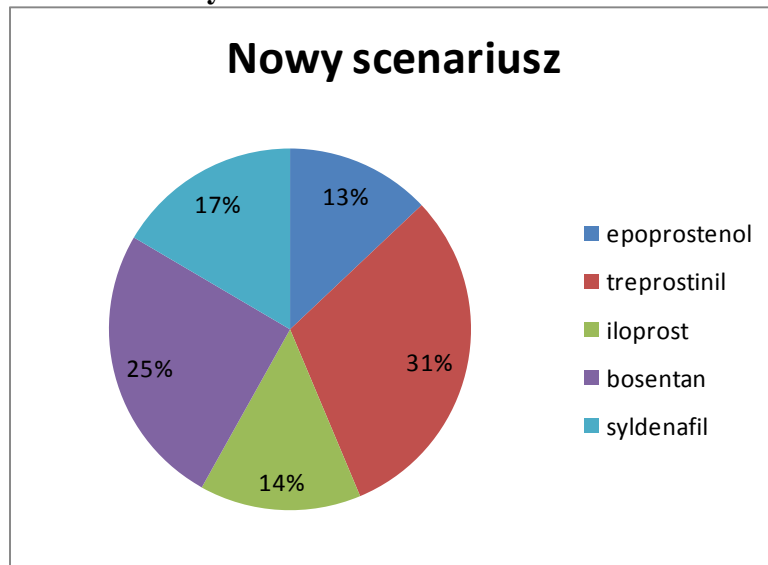
Średni koszt osobomiesiąc leczenia wynosi w scenariuszu opisującym istniejącą praktykę ok. 13 157,82 PLN i jest oczywiście równy średniemu kosztowi dla scenariusza realistycznego. Koszty roczne w horyzoncie pięciu lat rosną od 38,98 mln PLN do 87,08 mln PLN (w kolejnych latach odpowiadające wartości: 38,98 mln PLN; 52,1 mln PLN; 64,51 mln PLN; 76,17 mln PLN; 87,08 mln PLN).

Dominującym elementem są koszty leków (90,89% kosztów całkowitych), wśród nich koszty poszczególnych leków kształtują się następująco: bosentan (25,12%), epoprostenol (12,85%), iloprost (14,3%), sildenafil (16,38%), treprostinil (30,38%). Wśród kosztów procedur medycznych dominują koszty hospitalizacji (97,81%).

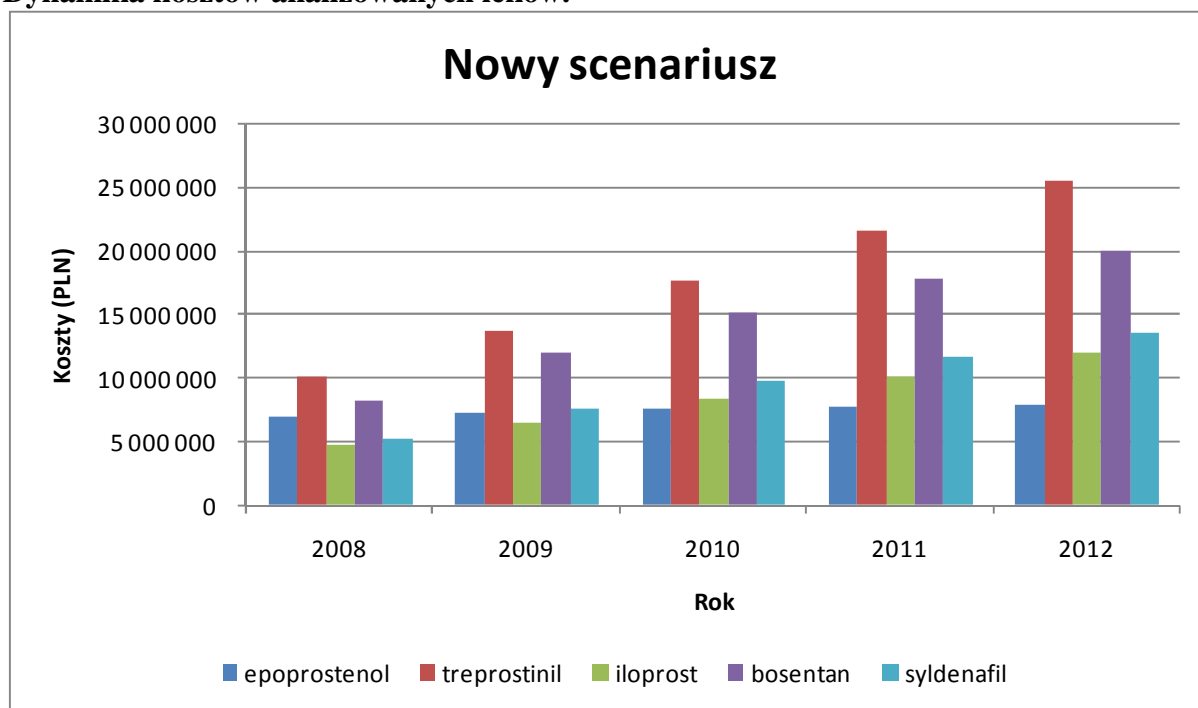
**Rycina 70.**  
**Struktura kosztów.**



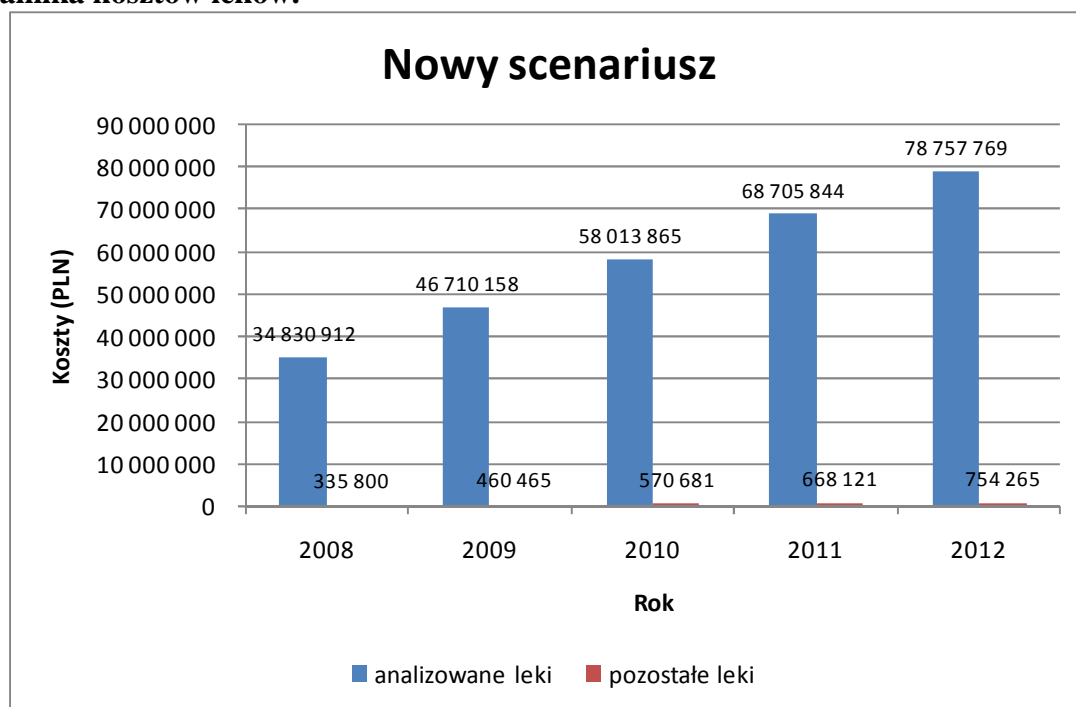
**Rycina 71.**  
**Struktura kosztów analizowanych leków.**



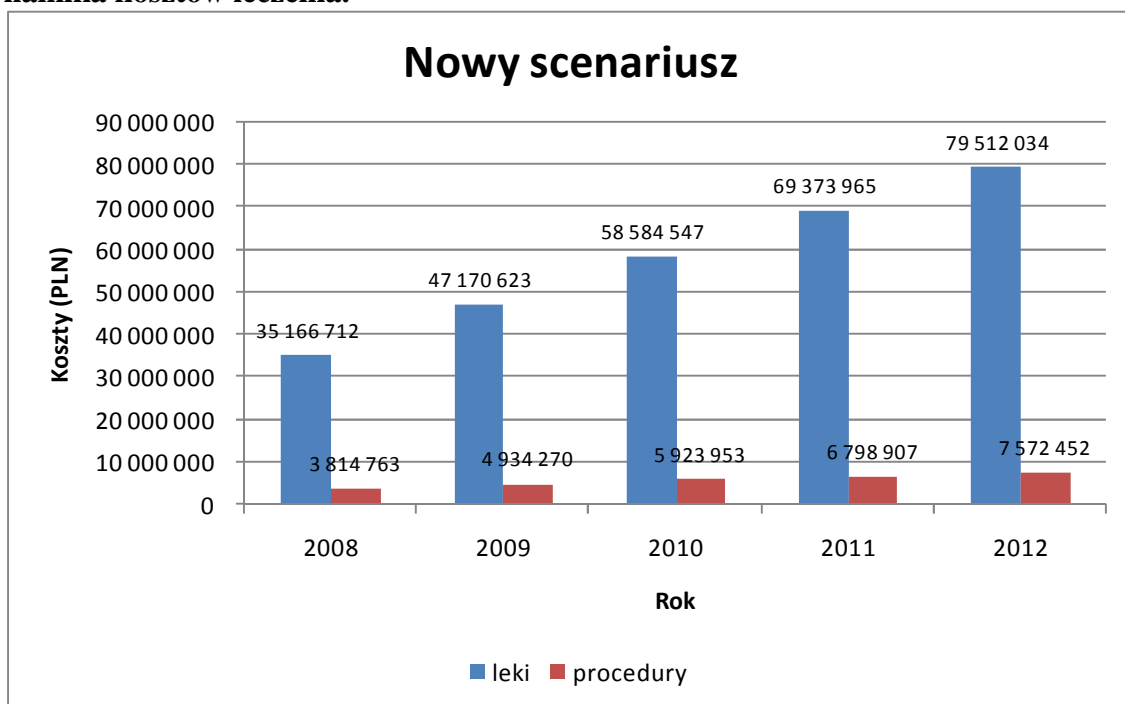
**Rycina 72.**  
Dynamika kosztów analizowanych leków.



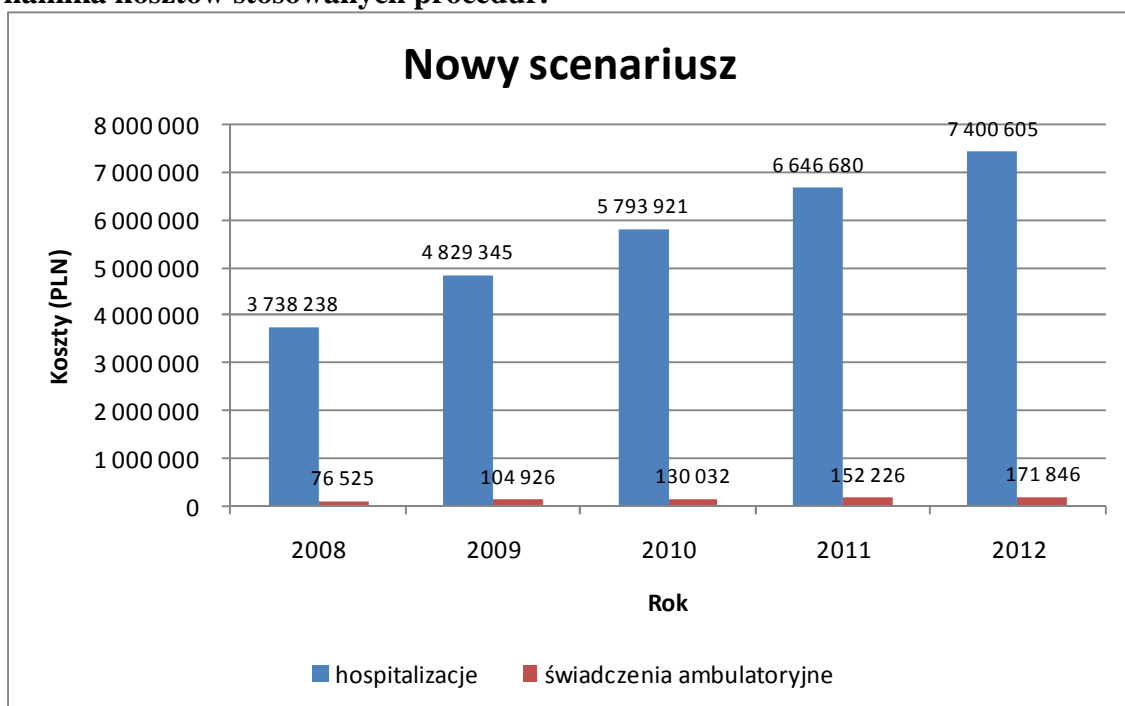
**Rycina 73.**  
Dynamika kosztów leków.



**Rycina 74.**  
**Dynamika kosztów leczenia.**



**Rycina 75.**  
**Dynamika kosztów stosowanych procedur.**



**Tabela 28.**  
**Koszty nowego scenariusza.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba włączonych pacjentów	313	125	125	125	125	<b>814</b>
Liczba osobomiesięcy terapii w danym okresie	2 918	4 001	4 958	5 804	6 552	<b>24 233</b>
Liczba chorych na koniec roku	286	372	447	514	572	<b>n.a.</b>
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	6 845 753,06	7 232 488,67	7 520 181,83	7 740 020,82	7 910 942,86	<b>37 249 387,24</b>
treprostinil	9 983 286,85	13 666 088,42	17 535 940,00	21 474 661,09	25 391 055,89	<b>88 051 032,27</b>
iloprost	4 674 209,09	6 443 704,25	8 276 589,85	10 116 933,07	11 924 542,85	<b>41 435 979,11</b>
bosentan	8 201 458,46	11 889 777,17	15 013 825,32	17 691 982,64	20 009 767,00	<b>72 806 810,58</b>
sildenafil	5 126 204,80	7 478 099,64	9 667 328,30	11 682 246,46	13 521 460,20	<b>47 475 339,40</b>
łącznie koszty analizowanych leków	34 830 912,26	46 710 158,15	58 013 865,31	68 705 844,07	78 757 768,81	<b>287 018 548,60</b>
koszty pozostałych leków	335 799,53	460 465,20	570 681,38	668 121,30	754 264,86	<b>2 789 332,28</b>
całkowite koszty farmakoterapii	35 166 711,79	47 170 623,35	58 584 546,69	69 373 965,38	79 512 033,67	<b>289 807 880,88</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	3 738 237,88	4 829 344,54	5 793 921,05	6 646 680,19	7 400 605,50	<b>28 408 789,16</b>
porady ambulatoryjne	76 524,69	104 925,72	130 032,23	152 226,39	171 846,02	<b>635 555,04</b>
łącznie	3 814 762,57	4 934 270,26	5 923 953,28	6 798 906,57	7 572 451,52	<b>29 044 344,19</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>38 981 474,35</b>	<b>52 104 893,61</b>	<b>64 508 499,97</b>	<b>76 172 871,95</b>	<b>87 084 485,19</b>	<b>318 852 225,07</b>

### 4.4.3 Analiza inkrementalna

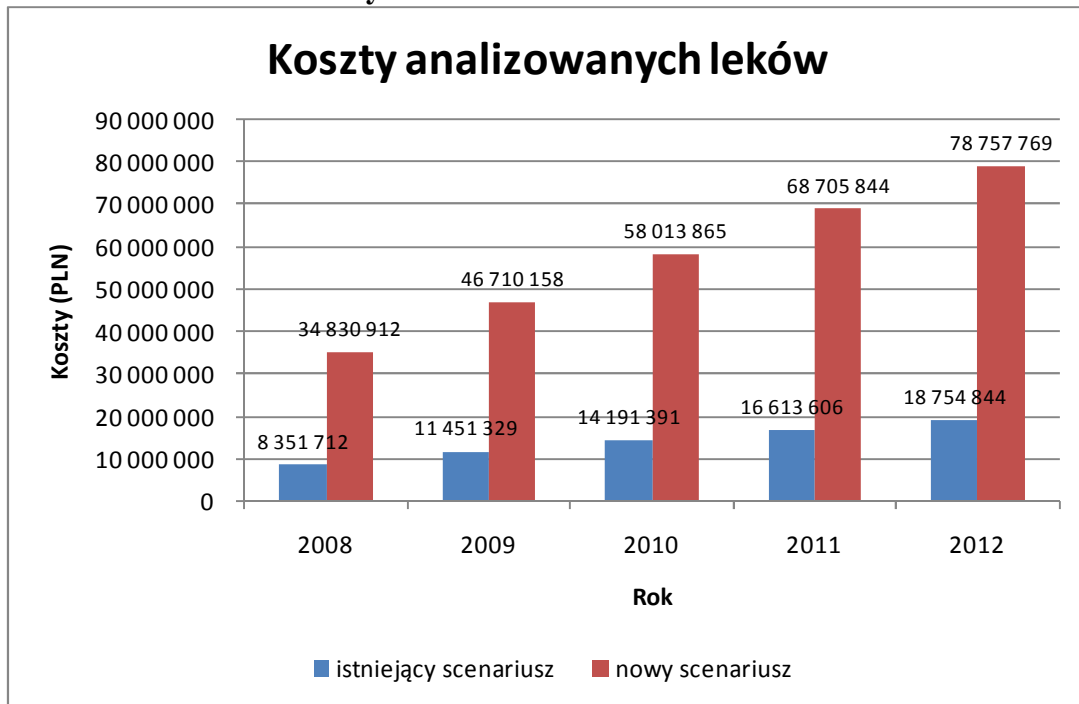
Rozważając zamianę scenariusza opisującego istniejącą praktykę na nowy scenariusz uzyskujemy wzrost średniego miesięcznego kosztu terapii równy 8 987,58 PLN. Nie zmienia się przy tym leczona populacja (zarówno w zakresie zapadalności, jak i chorobowości). Wzrost kosztów rocznych w wielkościach bezwzględnych w kolejnych pięciu latach wynosi: 26,5 mln PLN, 35,28 mln PLN, 43,85 mln PLN, 52,12 mln PLN, 60,04 mln PLN.

Niemal całość tego wzrostu wynika ze zwiększenia kosztów stosowania analizowanych leków (99,94%). Udział poszczególnych leków w tym wzroście kosztów wynosi odpowiednio: bozentan (33,24%), epoprostenol (17,11%), iloprost (11,07%), sildenafil (21,81%), treprostinil (16,77%).

W rozważanym modelu nie zmienia się koszt procedur ambulatoryjnych.

Porównanie obu scenariuszy w zakresie różnych kategorii kosztów prezentują poniższe ryciny i tabela.

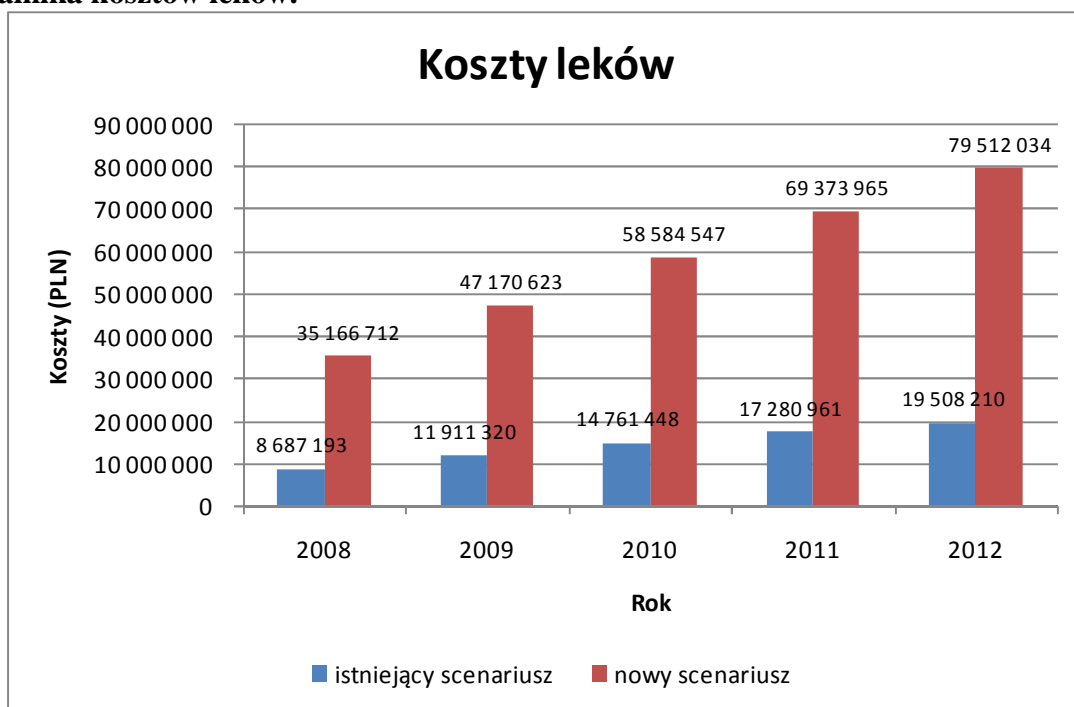
**Rycina 76.**  
**Dynamika kosztów analizowanych leków.**



**Rycina 77.**  
**Dynamika kosztów pozostałych leków.**

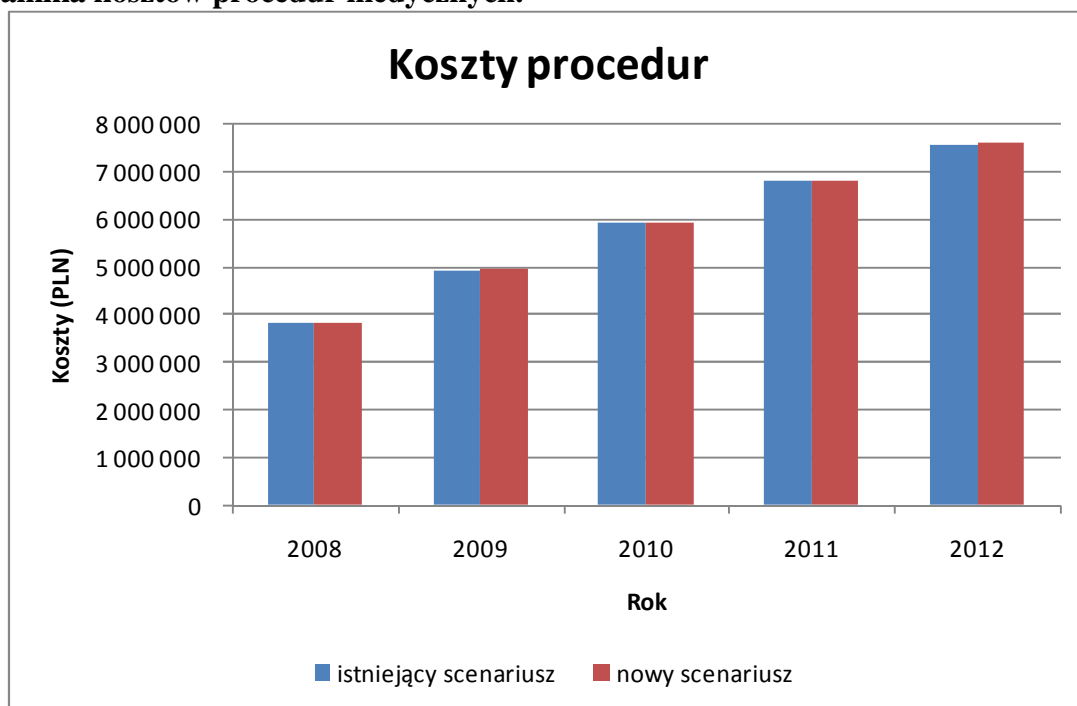


**Rycina 78.**  
**Dynamika kosztów leków.**

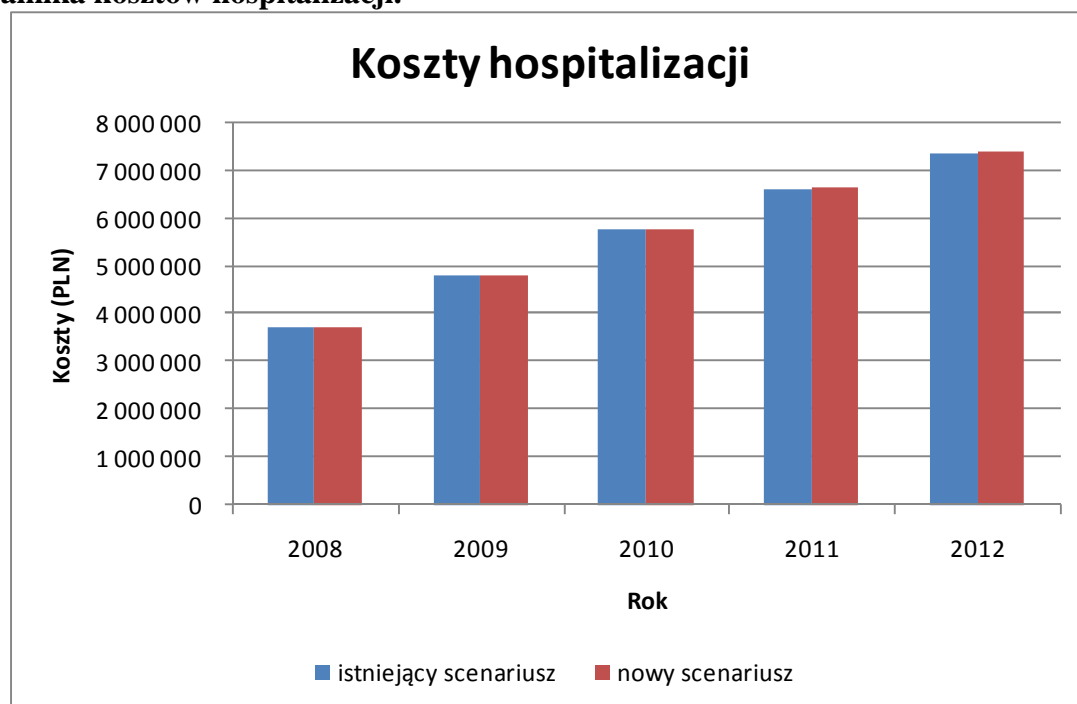




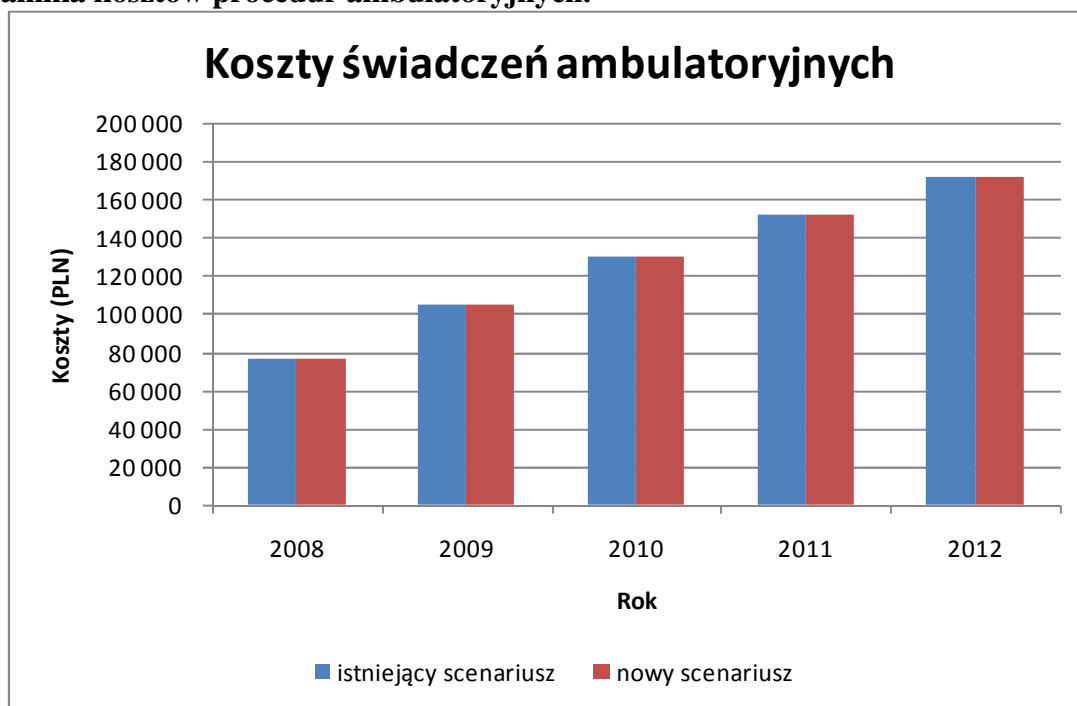
**Rycina 79.**  
**Dynamika kosztów procedur medycznych.**



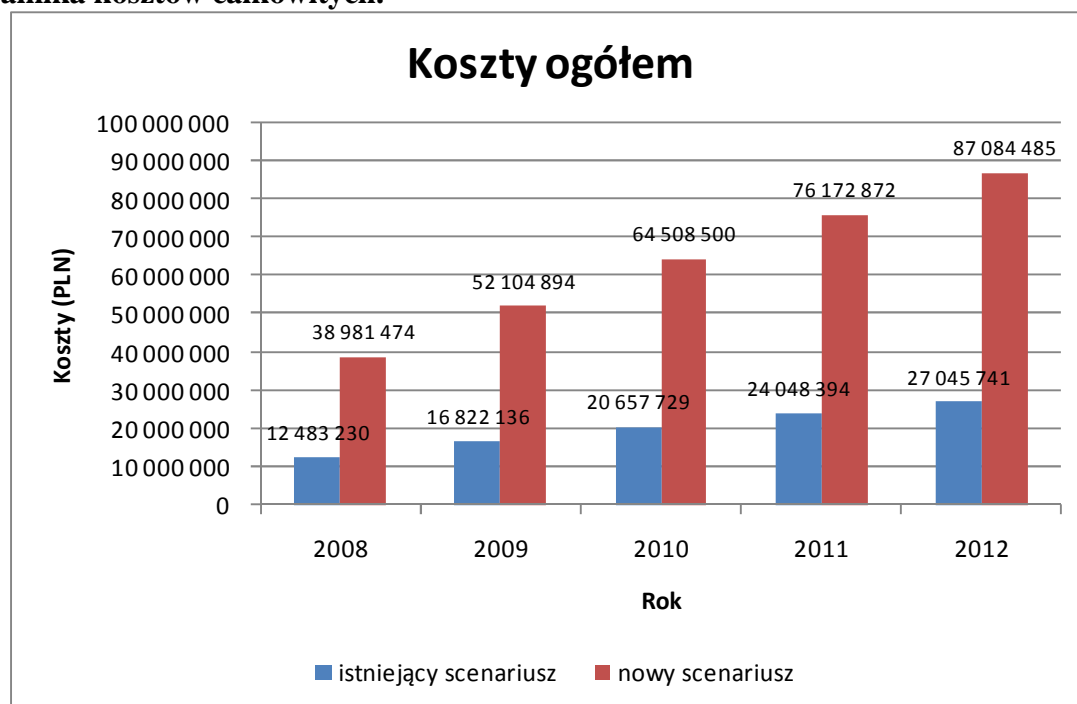
**Rycina 80.**  
**Dynamika kosztów hospitalizacji.**



**Rycina 81.**  
**Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.**



**Rycina 82.**  
**Dynamika kosztów całkowitych.**



**Tabela 29.**  
**Wyniki analizy inkrementalnej.**

	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
<i>Koszty leków (PLN):</i>						
epoprostenol	6 845 753,06	7 232 488,67	7 520 181,83	7 740 020,82	7 910 942,86	<b>37 249 387,24</b>
treprostinil	3 775 091,93	5 153 811,60	6 986 854,79	9 125 037,25	11 449 755,91	<b>36 490 551,48</b>
Iloprost	2 585 858,51	3 580 292,51	4 728 024,03	5 962 691,06	7 234 883,08	<b>24 091 749,19</b>
bosentan	8 146 291,83	11 814 136,24	14 920 085,12	17 582 242,67	19 885 883,24	<b>72 348 639,11</b>
sildenafil	5 126 204,80	7 478 099,64	9 667 328,30	11 682 246,46	13 521 460,20	<b>47 475 339,40</b>
łącznie koszty analizowanych leków	26 479 200,13	35 258 828,67	43 822 474,07	52 092 238,26	60 002 925,30	<b>217 655 666,43</b>
koszty pozostałych leków	318,17	474,78	624,95	766,52	898,34	<b>3 082,75</b>
całkowite koszty farmakoterapii	26 479 518,30	35 259 303,44	43 823 099,03	52 093 004,77	60 003 823,63	<b>217 658 749,18</b>
<i>Koszty procedur (PLN):</i>						
hospitalizacje	18 726,31	23 454,03	27 671,56	31 473,36	34 920,38	<b>136 245,65</b>
porady ambulatoryjne	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,00</b>
łącznie	18 726,31	23 454,03	27 671,56	31 473,36	34 920,38	<b>136 245,65</b>
<i>Koszty całkowite (PLN):</i>						
Koszt całkowite	<b>26 498 244,61</b>	<b>35 282 757,48</b>	<b>43 850 770,59</b>	<b>52 124 478,13</b>	<b>60 038 744,02</b>	<b>217 794 994,82</b>

## 4.5 Analiza wrażliwości w scenariuszu realistycznym

### 4.5.1 Analiza kluczowych parametrów

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki obliczeń dla zmienionych (o +/- 10%) wybranych parametrów wejściowych modelu. Zaprezentowano wyniki modelu w przypadku zmian parametrów wejściowych w tym również zmianę względną wyników, zdefiniowaną jako średnia bezwzględna zmiana wyników dla wzrostu/zmniejszenia parametru wejściowego podzielona przez wartość wyniku dla bazowej wartości parametru wejściowego.<sup>††††</sup>

Parametry, które mają największy wpływ na zmianę kosztów wprowadzenia nowego scenariusza, to: zapadalność (4,37%), masa ciała (3,53%), cena bosentanu (3,06%), cena sildenafilu (2,15%), cena treprostinilu (2,05%). Uwzględnienie nieidealnego konfekcjonowania zmienia koszty całkowite o 2,67%.

---

<sup>††††</sup> Tj. zmiana względna = ((WARTOŚĆ DLA PARAMETRU WEJŚCIOWEGO +10%) - (WARTOŚĆ DLA PARAMETRU WEJŚCIOWEGO -10%))/(2 \* WARTOŚĆ BAZOWA).

**Tabela 30.**

**Analiza wpływu masy ciała (jednocześnie dorosłego i dziecka) na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	40 993 793,27	44 285 747,66	47 577 702,04	7,43%
bosentan	292 526,29	292 526,29	292 526,29	0,00%
epoprostenol	0,00	0,00	0,00	n.a.
iloprost	11 073 677,53	11 073 677,53	11 073 677,53	0,00%
syldenafile	0,00	0,00	0,00	n.a.
treprostynil	29 627 589,46	32 919 543,85	36 211 498,23	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	60 448 746,60	63 752 822,27	67 056 897,94	5,18%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	176 782 600,64	185 053 540,93	193 324 481,22	4,47%
bosentan	43 326 004,75	43 326 004,75	43 326 004,75	0,00%
epoprostenol	18 842 085,45	20 935 650,50	23 029 215,55	10,00%
iloprost	28 736 467,08	28 736 467,08	28 736 467,08	0,00%
syldenafile	30 281 666,20	30 281 666,20	30 281 666,20	0,00%
treprostynil	55 596 377,16	61 773 752,40	67 951 127,64	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	196 321 586,34	204 604 647,92	212 887 709,50	4,05%
<i>Wzrost</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	135 788 807,37	140 767 793,27	145 746 779,18	3,54%
bosentan	43 033 478,46	43 033 478,46	43 033 478,46	0,00%
epoprostenol	18 842 085,45	20 935 650,50	23 029 215,55	10,00%
iloprost	17 662 789,55	17 662 789,55	17 662 789,55	0,00%
syldenafile	30 281 666,20	30 281 666,20	30 281 666,20	0,00%
treprostynil	25 968 787,70	28 854 208,55	31 739 629,41	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	135 872 839,75	140 851 825,65	145 830 811,56	3,53%

**Tabela 31.**

**Analiza wpływu zapadalności na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	42 279 576,90	44 285 747,66	46 291 918,42	4,53%
bosentan	279 274,67	292 526,29	305 777,90	4,53%
epoprostenol	0,00	0,00	0,00	n.a.
iloprost	10 572 033,33	11 073 677,53	11 575 321,72	4,53%
syldenafile	0,00	0,00	0,00	n.a.
treprostynil	31 428 268,89	32 919 543,85	34 410 818,80	4,53%
Koszty łącznie (PLN)	60 768 469,63	63 752 822,27	66 737 174,91	4,68%
Liczba efektów terapeutycznych	308,77	326,36	343,95	5,39%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	176 896 340,32	185 053 540,93	193 210 741,55	4,41%
bosentan	40 967 540,28	43 326 004,75	45 684 469,22	5,44%
epoprostenol	19 630 551,56	20 935 650,50	22 240 749,44	6,23%
iloprost	27 720 506,12	28 736 467,08	29 752 428,04	3,54%
syldenafile	28 906 172,35	30 281 666,20	31 657 160,06	4,54%
treprostynil	59 671 570,01	61 773 752,40	63 875 934,79	3,40%
Koszty łącznie (PLN)	195 464 841,75	204 604 647,92	213 744 454,09	4,47%
Liczba efektów terapeutycznych	481,84	510,47	539,09	5,61%
<i>Wzrost</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	134 616 763,42	140 767 793,27	146 918 823,13	4,37%
bosentan	40 688 265,61	43 033 478,46	45 378 691,32	5,45%
epoprostenol	19 630 551,56	20 935 650,50	22 240 749,44	6,23%
iloprost	17 148 472,78	17 662 789,55	18 177 106,33	2,91%
syldenafile	28 906 172,35	30 281 666,20	31 657 160,06	4,54%
treprostynil	28 243 301,12	28 854 208,55	29 465 115,99	2,12%
Koszty łącznie (PLN)	134 696 372,12	140 851 825,65	147 007 279,19	4,37%
Liczba efektów terapeutycznych	173,08	184,11	195,15	5,99%

**Tabela 32.**

**Analiza wpływu częstości stosowania procedur medycznych na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty łącznie (PLN)	61 984 006,99	63 752 822,27	65 521 637,55	2,77%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty łącznie (PLN)	202 827 627,96	204 604 647,92	206 381 667,88	0,87%
<i>Wzrost</i>				
Koszty łącznie (PLN)	140 843 620,98	140 851 825,65	140 860 030,33	0,01%

**Tabela 33.**

**Analiza wpływu ceny bosentanu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	44 256 495,03	44 285 747,66	44 315 000,29	0,07%
bosentan	263 273,66	292 526,29	321 778,92	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	63 723 569,64	63 752 822,27	63 782 074,90	0,05%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	180 720 940,46	185 053 540,93	189 386 141,41	2,34%
bosentan	38 993 404,28	43 326 004,75	47 658 605,23	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	200 272 047,44	204 604 647,92	208 937 248,39	2,12%
<i>Wzrost</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	136 464 445,43	140 767 793,27	145 071 141,12	3,06%
bosentan	38 730 130,62	43 033 478,46	47 336 826,31	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	136 548 477,81	140 851 825,65	145 155 173,50	3,06%

**Tabela 34.**

**Analiza wpływu ceny epoprostenolu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	44 285 747,66	44 285 747,66	44 285 747,66	0,00%
epoprostenol	0,00	0,00	0,00	n.a.
Koszty łącznie (PLN)	63 752 822,27	63 752 822,27	63 752 822,27	0,00%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	182 959 975,88	185 053 540,93	187 147 105,98	1,13%
epoprostenol	18 842 085,45	20 935 650,50	23 029 215,55	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	202 511 082,87	204 604 647,92	206 698 212,97	1,02%
<i>Wzrost</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	138 674 228,22	140 767 793,27	142 861 358,32	1,49%
epoprostenol	18 842 085,45	20 935 650,50	23 029 215,55	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	138 758 260,60	140 851 825,65	142 945 390,70	1,49%

**Tabela 35.**

**Analiza wpływu ceny iloprostu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	43 178 379,91	44 285 747,66	45 393 115,41	2,50%
iloprost	9 966 309,77	11 073 677,53	12 181 045,28	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	62 645 454,52	63 752 822,27	64 860 190,02	1,74%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	182 179 894,22	185 053 540,93	187 927 187,64	1,55%
iloprost	25 862 820,37	28 736 467,08	31 610 113,79	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	201 731 001,21	204 604 647,92	207 478 294,63	1,40%
<i>Wzrost</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	139 001 514,32	140 767 793,27	142 534 072,23	1,25%
iloprost	15 896 510,60	17 662 789,55	19 429 068,51	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	139 085 546,70	140 851 825,65	142 618 104,61	1,25%



**Tabela 36.**

**Analiza wpływu ceny sildenafilu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	44 285 747,66	44 285 747,66	44 285 747,66	0,00%
sildenafil	0,00	0,00	0,00	n.a.
Koszty łącznie (PLN)	63 752 822,27	63 752 822,27	63 752 822,27	0,00%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	182 025 374,31	185 053 540,93	188 081 707,55	1,64%
sildenafil	27 253 499,58	30 281 666,20	33 309 832,82	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	201 576 481,30	204 604 647,92	207 632 814,54	1,48%
<i>Wzrost</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	137 739 626,65	140 767 793,27	143 795 959,89	2,15%
sildenafil	27 253 499,58	30 281 666,20	33 309 832,82	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	137 823 659,03	140 851 825,65	143 879 992,27	2,15%

**Tabela 37.**

**Analiza wpływu ceny treprostinilu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	40 993 793,27	44 285 747,66	47 577 702,04	7,43%
treprostinil	29 627 589,46	32 919 543,85	36 211 498,23	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	60 460 867,88	63 752 822,27	67 044 776,65	5,16%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	178 876 165,69	185 053 540,93	191 230 916,17	3,34%
treprostinil	55 596 377,16	61 773 752,40	67 951 127,64	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	198 427 272,68	204 604 647,92	210 782 023,16	3,02%
<i>Wzrost</i>				
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	137 882 372,42	140 767 793,27	143 653 214,13	2,05%
treprostinil	25 968 787,70	28 854 208,55	31 739 629,41	10,00%
Koszty łącznie (PLN)	137 966 404,80	140 851 825,65	143 737 246,51	2,05%

**Tabela 38.**

**Analiza wpływu częstości stosowania tlenoterapii wśród pacjentów leczonych nowymi lekami na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla parametru wejściowego -10%	Wartość dla bazowego parametru wejściowego	Wartość dla parametru wejściowego +10%	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>				
Koszty łącznie (PLN)	63 701 470,90	63 752 822,27	63 804 173,64	0,08%
<i>W nowym scenariuszu</i>				
Koszty łącznie (PLN)	204 444 552,48	204 604 647,92	204 764 743,36	0,08%
<i>Wzrost</i>				
Koszty łącznie (PLN)	140 743 081,57	140 851 825,65	140 960 569,72	0,08%

#### 4.5.2 Analiza pełnych dawek

Obliczenia powtórzono, przyjmując zaokrąglone pełne dawki leków, tj. przyjęto dawkę bozentanu równą 250 mg, sildenafilu – 60 mg i iloprostu – 7 ampułek. W wyniku otrzymano, że rodzaj konfekcjonowania ma relatywnie duży wpływ na wyniki, zmieniając zarówno koszty w scenariuszu opisującym istniejącą praktykę, nowym scenariuszu, jak i przyrost kosztów o ok. 2,5%.

**Tabela 39.**

**Analiza wpływu uwzględnienia nieidealnego konfekcjonowania na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.**

Parametr wynikowy	Wartość dla analizy podstawowej	Wartość uwzględniające nieidealne konfekcjonowanie	Zmiana względna
<i>W scenariuszu opisującym istniejącą praktykę</i>			
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	44 285 747,66	45 815 441,05	3,45%
bosentan	292 526,29	298 622,97	2,08%
epoprostenol	0,00	0,00	n.a.
iloprost	11 073 677,53	12 597 274,23	13,76%
syldenafile	0,00	0,00	n.a.
treprostynil	32 919 543,85	32 919 543,85	0,00%
Koszty łącznie (PLN)	63 752 822,27	65 282 515,66	2,40%
<i>W nowym scenariuszu</i>			
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	185 053 540,93	190 350 015,69	2,86%
bosentan	43 326 004,75	44 228 983,68	2,08%
epoprostenol	20 935 650,50	20 935 650,50	0,00%
iloprost	28 736 467,08	32 690 238,22	13,76%
syldenafile	30 281 666,20	30 721 390,89	1,45%
treprostynil	61 773 752,40	61 773 752,40	0,00%
Koszty łącznie (PLN)	204 604 647,92	209 901 122,68	2,59%
<i>Wzrost</i>			
Koszty analizowanych leków (PLN), w tym:	140 767 793,27	144 534 574,64	2,68%
bosentan	43 033 478,46	43 930 360,71	2,08%
epoprostenol	20 935 650,50	20 935 650,50	0,00%
iloprost	17 662 789,55	20 092 963,99	13,76%
syldenafile	30 281 666,20	30 721 390,89	1,45%
treprostynil	28 854 208,55	28 854 208,55	0,00%
Koszty łącznie (PLN)	140 851 825,65	144 618 607,01	2,67%

## 5 ANALIZA EFEKTÓW ZDROWOTNYCH

Oszacowano wielkość efektów zdrowotnych dla populacji opisanej scenariuszem realistycznym w zależności od stosowanych metod leczenia, tj. dla scenariusza opisującego istniejącą praktykę oraz nowego scenariusza. Jako miarę efektów zdrowotnych przyjęto liczbę przypadków obniżenia klasy NYHA, por. 3.6.

Łączna liczba korzystnych efektów terapeutycznych wynosi 326,36 dla scenariusza opisującego istniejącą praktykę i 510,47 dla nowego scenariusza, co oznacza wzrost o 184,11 liczby przypadków poprawy klasy NYHA (56%).

Szczegółowe informacje zebrano w tabeli i zaprezentowano na wykresie poniżej.

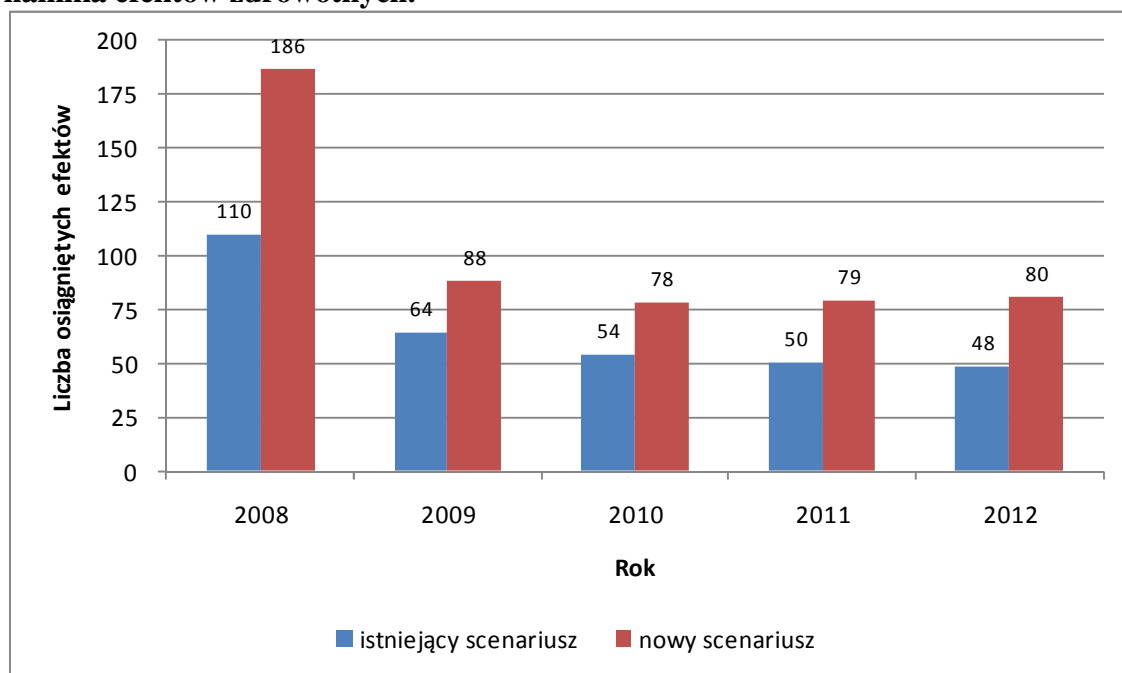
**Tabela 40.**

**Uzyskiwane efekty terapeutyczne w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę i nowym scenariuszu.**

Scenariusz	Rok					Łącznie
	2008	2009	2010	2011	2012	
Liczba osobomiesiący terapii w obu scenariuszach	2 482	2 826	3 130	3 398	3 636	<b>15 472</b>
Liczba efektów dla scenariusza opisującego istniejącą praktykę	110	64	54	50	48	<b>326</b>
Liczba efektów dla nowego scenariusza	186	88	78	79	80	<b>510</b>

**Rycina 83.**

**Dynamika efektów zdrowotnych.**



## 6 ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono wyniki analizy zasobów zużytych w procesie leczenia populacji oszacowanej według scenariusza realistycznego. Analizie poddano podstawowe kategorie zasobów.

W niektórych przypadkach zmiana scenariusza opisującego istniejącą praktykę na nowy scenariusz nie wpływała na wyniki – w tych przypadkach przedstawiano tylko jedno – wspólne dla obu tych scenariuszy – zużycie.

**Tabela 41.**  
**Zużyte zasoby medyczne.**

Kategoria	Rok				
	2008	2009	2010	2011	2012
<i>hospitalizacje (liczba przypadków):</i>					
diagnostyka	56	56	56	56	56
leczenie zaostrzenia	347,73	395,90	438,48	476,12	509,39
okresowa kontrola	304,79	347,01	384,33	417,32	446,49
tlenoterapia (osobomiesiący)	868,21	988,47	1 094,78	1 188,76	1 271,84
septostomia przedsiionkowa	9,93	11,30	12,52	13,59	14,54
porada I typu w poradni pneumonologicznej	8,69	9,89	10,95	11,89	12,73
porada II typu w poradni pneumonologicznej	17,62	20,06	22,22	24,13	25,81
porada III typu w poradni pneumonologicznej	225,61	256,87	284,49	308,91	330,50
porada I typu w poradni kardiologicznej	55,10	62,73	69,48	75,44	80,72
porada II typu w poradni kardiologicznej	514,77	586,07	649,11	704,83	754,09
porada III typu w poradni kardiologicznej	388,43	442,24	489,80	531,85	569,02
posocznica (tylko nowy scenariusz)	1,03	0,80	0,70	0,67	0,65
odma opłucnowa (tylko nowy scenariusz)	1,03	0,80	0,70	0,67	0,65
<i>zapalenie płuc niepowikłane:</i>					
istniejąca praktyka	1,55	1,76	1,95	2,12	2,27
nowy scenariusz	5,99	7,07	8,03	8,91	9,72
zmiana	4,45	5,31	6,08	6,8	7,45
<i>leki:</i>					
<i>bosentan (tab. a 125 mg):</i>					
istniejąca praktyka	192,80	219,51	243,12	263,99	282,44
nowy scenariusz	27 287,77	32 006,08	36 100,67	39 707,69	42 906,32
zmiana	27 094,96	31 786,57	35 857,55	39 443,70	42 623,88
<i>epoprostenol (mg):</i>					
istniejąca praktyka	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
nowy scenariusz	6 720,85	5 295,05	4 774,35	4 602,73	4 562,45
zmiana	6 720,85	5 295,05	4 774,35	4 602,73	4 562,45
<i>iloprost (amp.):</i>					

istniejąca praktyka	24 175,97	27 524,77	30 485,10	33 102,04	35 415,41
nowy scenariusz	57 449,42	68 383,41	78 710,43	88 570,71	97 964,78
zmiana	33 273,45	40 858,65	48 225,33	55 468,68	62 549,37
sylденаfil (tab. a 20 mg):					
istniejąca praktyka	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
nowy scenariusz	135 497,28	164 959,58	190 911,00	214 004,05	234 624,36
zmiana	135 497,28	164 959,58	190 911,00	214 004,05	234 624,36
treprostynil (mg):					
istniejąca praktyka	11 581,11	13 185,30	14 603,40	15 857,00	16 965,18
nowy scenariusz	19 930,53	23 676,38	27 228,00	30 660,43	33 973,41
zmiana	8 349,42	10 491,08	12 624,61	14 803,43	17 008,23

## 7 DYSKUSJA

Powyżej przedstawiono wyniki analizy wpływu refundacji bosentanu, epoprostenolu, iloprostu, sylденаfilu i treprostynilu na budżet płatnika w różnych scenariuszach: realistycznym, pesymistycznym, optymistycznym i opartym na chorobowości. Scenariusze te różnią się w zakresie parametrów wejściowych wielkością zapadalności na tętnicze nadciśnienie płucne. Przekłada się to na niemal proporcjonalne zmiany wyników bezwzględnych (tj. kosztów, liczby leczonych, liczby efektów klinicznych) – niepełna proporcjonalność wynika z faktu uwzględniania w analizie kosztu wstępnej diagnostyki ponoszonego tylko dla nowozdiagnozowanych pacjentów.

Poniżej przedstawione najważniejsze wnioski są niezależne od przyjętego scenariusza spośród powyżej wymienionych.

Zdecydowanie największą kategorią kosztową są koszty stosowania analizowanych leków – generują one niemal 100% kosztu wszystkich leków i ok. 72% kosztów scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę i aż ok. 91% kosztów w przypadku nowego scenariusza. Wprowadzenie nowego scenariusza spowoduje bardziej równomierne rozłożenie kosztów pomiędzy analizowanymi pięcioma lekami. Przy scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę dwa leki generują ponad 95% kosztów analizowanych leków: treprostynil (ok. 71%) i iloprost (ok. 24%); w nowym scenariuszu leki te będą generowały odpowiednio 33,06% i 15,38%, zaś bosentan, epoprostenol i syldenafil będą generowały odpowiednio 23,19%, 11,21% i 16,21%.

Zmiana z istniejącej praktyki na nowy scenariusz leczenia powoduje wzrost średniego miesięcznego kosztu z ok. 4,1 tys. PLN do ok. 13,2 tys. PLN.

Jednocześnie nastąpi wzrost liczby chorych z poprawą stanu klinicznego, której odpowiada zmiana klasy NYHA. Dla istniejącej praktyki liczba ta wynosi 326 (w przypadku populacji szacowanej według realistycznego scenariusza), zaś dla nowego scenariusza – 510, co oznacza wzrost o ok. 56%.

Największy wpływ na dokładność oszacowań kosztów i oszczędności ma ocena zapadalności. Istotne elementy także wpływające na wielkość kosztów to wpływ sposobu konfekcjonowania leków oraz koszty analizowanych leków, a w szczególności bosentanu, sylденаfilu i treprostynilu. Wpływ tych cen na wyniki analizy jest podobny, jak wpływ średniej masy ciała pacjenta.

## 8 OGRANICZENIA ANALIZY

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności na tętnicze nadciśnienie płucne w Polsce. Przeprowadzenie badania ankietowego wśród klinicystów zajmujących się tym schorzeniem umożliwiło nieco uzupełnić tę lukę, ale nie pozwoliło uzyskać dokładnych danych dotyczących skuteczności poszczególnych metod leczenia w warunkach polskich, w szczególności prawdopodobieństw zgonów, konieczności przejść na inny rodzaj leczenia lub terapię skojarzoną. Z kolei dane wynikające z przeglądu systematycznego wskazują na brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi lekami we wpływie na śmiertelność, natomiast nie obejmują terapii skojarzonych. Z tego względu w modelu przyjęto szereg założeń, opisanych w rozdziale 3.

Innym aspektem jest specyfika polskiego rynku w obecnej chwili. Brak rejestracji niektórych z analizowanych leków (Revatio®) powoduje stosowanie innych leków zawierających tę samą substancję czynną (Viagra®, Maxigra®). Część pacjentów jest leczona w ramach prowadzonych badań klinicznych i po ich zakończeniu. W tej sytuacji koszty leków są ponoszone przez firmy farmaceutyczne bez obciążania płatnika. Trudno jest przewidzieć dalszy rozwój sytuacji (kontynuowanie, popularność i strukturę badań klinicznych) w przypadku nie wprowadzenia nowych leków, tak więc trudno jest wiarygodnie oszacować przyszły koszt scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę, tj. punktu odniesienia dla analiz wpływu na budżet.

W obecnej sytuacji nie jest możliwe oszacowanie częstości stosowania poszczególnych leków w przypadku ich refundacji, a co za tym idzie wielkość i strukturę ponoszonych kosztów. Przeniesienie obecnej struktury nie wydaje się uzasadnione z tego powodu, że wynika ona w znacznej mierze z prowadzonych badań klinicznych oraz dostępności leków zawierających identyczną substancję aktywną. Z tego powodu w opracowaniu zdecydowano się na wykorzystanie opinii klinicystów. Można założyć, że – przynajmniej w horyzoncie kilku pierwszych lat po wprowadzeniu finansowania nowych leków – wyniki ankiety oparte na opiniach ekspertów będą dobrze przybliżać rzeczywisty profil zużycia leków. W kolejnych latach, wraz ze wzrostem doświadczeń klinicystów w stosowaniu nowych leków, ten profil może się zmienić. Niestety nie ma możliwości oszacowania tych zmian w obecnym momencie.

Analizę ogranicza także brak wiarygodnych dowodów klinicznych wskazujących na wpływ stosowania analizowanych leków na redukcję konieczności wykorzystania innych procedur, tym samym niemożliwe staje się obliczenie ewentualnych oszczędności. Innym ograniczeniem jest możliwe stosowanie leków poza wskazaniem ze względu na błędne określenie klasy NYHA i zwiększanie dawki. Wpływ tych ograniczeń jest trudny do skwantyfikowania, lecz powinien mieć mały wpływ w przypadku właściwego monitoringu zużycia leków.

Rozwiązanie większości z wymienionych powyżej problemów przyniesie przeprowadzenie w ramach programu POLKARD rejestru nadciśnienia płucnego tętniczego w latach 2007 – 2008. Z tego względu zasadne wydaje się zarekomendowanie ponownego przeprowadzenia takiej analizy po zebraniu wystarczającej ilości informacji, czyli np. w połowie 2009 roku.

## 9 PODSUMOWANIE

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji leków: bosentan (Tracleer), epoprostenol (Flolan), iloprost (Ventavis), syldenafil (Revatio), treprostinil (Remodulin) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie NYHA III/IV w Polsce.

W przypadku istniejącej praktyki przewidywane koszty roczne w horyzoncie pięciu lat szacować można na poziomie (w kolejnych latach): 10,3 mln PLN; 11,67 mln PLN; 12,89 mln PLN; 13,97 mln PLN; 14,92 mln PLN, natomiast po zarejestrowaniu wyżej wymienionych leków koszty te wzrosłyby odpowiednio do: 32,95 mln PLN; 36,8 mln PLN; 40,94 mln PLN; 45,02 mln PLN; 48,9 mln PLN, czyli łącznie odpowiednio o 22,65 mln PLN; 25,12 mln PLN; 28,05 mln PLN; 31,05 mln PLN; 33,98 mln PLN.

Główną składową kosztów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę stanowią koszty stosowanych leków, wynoszące w horyzoncie pięciu lat łącznie 72,26% kosztów całkowitych. Przy istniejącej praktyce niemal całość tych kosztów jest ponoszona na dwa leki (w drodze importu docelowego): treprostinil (71,46% kosztów leków) i iloprost (24,04% kosztów leków). Zarejestrowanie i refundacja analizowanych leków dalej zwiększyłyby udział leków w całości kosztów do poziomu 91,31%. Bardziej równomierny byłby natomiast rozkład kosztów stosowania poszczególnych leków: bosentan (23,19%), epoprostenol (11,21%), iloprost (15,38%), sildenafil (16,21%), treprostinil (33,06% kosztów leków).

Zarejestrowanie analizowanych leków pozostanie praktycznie bez wpływu na koszty hospitalizacji (zmiana ta będzie spowodowana zmianą częstości działań niepożądanych) i procedur ambulatoryjnych.

Rozważono alternatywne scenariusze definiujące liczebność leczonej populacji. Proporcjonalne zmiany liczebności populacji przekładają się na niemal proporcjonalne zmiany kosztów. Dla dwóch scenariuszy – pesymistycznego i optymistycznego – zakres zmian kosztów w wyniku refundowania analizowanych leków w horyzoncie 5 lat wynosi w pierwszym roku analizy od 21,87 mln PLN do 23,52 mln PLN, zaś w ostatnim odpowiednio – od 28,72 mln PLN do 39,91 mln PLN. W analizie rozważono także scenariusz oparty na chorobowości docelowej, w którym wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika wynosi 26,5 mln PLN w pierwszym roku i 60,04 mln PLN w piątym. Należy podkreślić, że w obecnej chwili liczba chorych pozostających pod opieką ośrodków specjalistycznych jest znacząco mniejsza niż przewiduje ten scenariusz.

Analiza wrażliwości wykazała, że parametry wejściowe wpływające w największym stopniu na wielkość ponoszonych kosztów i ich wzrost w wyniku zarejestrowania analizowanych leków to: ocena zapadalności (uwzględniona przez różne scenariusze), sposób konfekcjonowania leków, koszty analizowanych leków, a w szczególności bosentanu, sildenafilu i iloprostu, a także średnia masa ciała pacjenta.

Niewielki wpływ na wyniki analizy ma częstość stosowania pozostałych (nie obejmujących leków) procedur medycznych, w tym także potencjalnie mniejsza częstość stosowania tlenoterapii przez pacjentów otrzymujących którykolwiek z analizowanych leków.

Należy z drugiej strony odnotować, że rejestracja analizowanych leków spowoduje wzrost uzyskiwanych korzystnych efektów terapeutycznych, tj. obniżenia klasy NYHA. Zmiana istniejącej praktyki na nowy scenariusz spowoduje wzrost liczby tych efektów otrzymanych w horyzoncie pięciu lat o ok. 56% (z 326 do 510).

Najważniejsze ograniczenia niniejszej analizy to brak danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności na tętnicze nadciśnienie płucne w Polsce, specyfika polskiego rynku w obecnej chwili (tj. stosowanie analogicznych leków zamiast niezarejestrowanych specyfików, leczenie pacjentów w ramach badań klinicznych) utrudniająca analizę kosztów istniejącej praktyki i możliwej ewolucji w nowym scenariuszu, brak wiarygodnych dowodów klinicznych wskazujących na wpływ stosowania analizowanych leków na redukcję konieczności stosowania innych procedur, a przez to generowanie oszczędności.



Wiele z tych ograniczeń zostanie osłabionych dzięki realizacji w ramach programu POLKARD rejestru nadciśnienia płucnego tętniczego w latach 2007-2008. Z tego względu zasadne wydaje się zarekomendowanie ponownego przeprowadzenia takiej analizy po zebraniu wystarczających informacji.

## ANEKS – OPIS ARKUSZA KALKULACYJNEGO

Do niniejszego opracowania dołączono skoroszyt kalkulacyjny przygotowany w programie MS Excel 2007 (nazwa pliku: TNP\_BI.xlsm). W skoroszycie tym zawarte są arkusze dostępne dla użytkownika – zawierające modyfikowalne parametry wejściowe i wyniki, jak również niedostępne – zawierające wybrane parametry, których modyfikacja nie powinna być dokonywana przez użytkownika, oraz dokonujące obliczeń.

Ogólną zasadą jest wyróżnienie niebieskim tłem pól, które użytkownik może modyfikować. Użytkownik może także modyfikować wartości pól kombi. Pozostałych pól użytkownik nie powinien modyfikować.

Arkusze dostępne dla użytkownika oraz ich rola są następujące:

- daneKliniczne – arkusz zawiera informacje dotyczące epidemiologii choroby - zarówno chorobowości na początku analizowanego okresu, zapadalności w ciągu tego okresu, jak również aspektów epidemiologicznych dotyczących zmiany istniejącej praktyki;
- cenyProcedur – arkusz zawiera informacje o stosowanych procedurach medycznych i ich cenach;
- cenyLekow – arkusz zawiera informacje o stosowanych lekach, ich cenach i dawkach;
- metodaLeczenia... - szereg arkuszy definiujących stosowane metody leczenia dla różnych sposobów postępowania; obejmują następujące arkusze:
  - metodaLeczenia1 – definiuje istniejącą praktykę;
  - metodaLeczenia2 – definiuje sposób postępowania w nowym scenariuszu z pacjentami, którzy na początku analizowanego okresu otrzymywali już co najmniej jeden z analizowanych leków;
  - metodaLeczenia3-metodaLeczenia10 – definiuje sposób leczenia w różnych stanach schematu leczenia w nowym scenariuszu;
  - metodaLeczenia11, metodaLeczenia12 – arkusze niewykorzystywane;
- schematLeczenia0 – arkusz definiujący prawdopodobieństwa zgonu dla sposobów leczenia nie ujętych w modelu Markowa (zdefiniowanych w metodaLeczenia1 i metodaLeczenia2);
- schematLeczenia1 – arkusz definiujący parametry postępowania klinicznego w schemacie leczenia opartym na modelu Markowa w nowym scenariuszu;
- wyniki – arkusz zawierający wyniki;
- wykresy – arkusz zawierający wykresy wynikowe.

Arkusze ukryte przed użytkownikiem i ich funkcje są następujące:

- listyDanych – arkusz techniczny zawierający opis słowny wartości pól kombi;
- efektyTerapeutycznePar – arkusz parametryzujący częstość uzyskiwanych efektów terapeutycznych dla poszczególnych terapii;
- dzialNiepPar – arkusz pomocniczy, służący do obliczenia częstości występowania działań niepożądanych;
- daneZAnkiet – arkusz służący do powiązania danych epidemiologicznych (masy ciała, odsetka dorosłych) z danymi z ankiet do obliczania dawek leków;
- populacjaDynamika – arkusz służący do obliczenia liczby pacjentów włączanych do terapii w kolejnych okresach z uwzględnieniem różnych subpopulacji dla rozważanych scenariuszy;

- metodyLeczenia-kosztyProcedur i metodyLeczenia-kosztyLekow– arkusze obliczające odpowiednio koszty procedur i leków w kolejnych okresach dla zdefiniowanych metod leczenia (w arkuszach metodaLeczenia...);
- dynamikaSchemat0 i dynamikaSchemat1 – arkusze obliczające częstość zdarzeń klinicznych dla populacji pacjentów w kolejnych okresach w zakresie przeżywalności, stosowanych metod leczenia, osiągniętych efektów klinicznych.

## **ANEKS – PEER REVIEW**

### **Recenzja ostateczna (17.12.2008):**

“Use of bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil and treprostinil in treatment of pulmonary arterial hypertension in Poland. Budget impact analysis”

.Reviewers: Dr Yen-Fu Chen and Dr David Moore

This budget impact assessment is well undertaken. It has adopted methods in accordance with the recommendations specified in the Polish and international guidelines. Data used in the analysis were appropriately drawn from the accompanying systematic review of randomised controlled trials and survey of all Polish centres treating patients with pulmonary arterial hypertension. The response from authors to our comments is adequate and major caveats in model assumptions in relation to paucity of data have been highlighted.

The authors should be congratulated for the completeness of the report.

## SŁOWNIK

<b>analizowane leki</b>	– bosentan (Tracleer), epoprostenol (Flolan), iloprost (Ventavis), sylденаfil (Revatio), treprostynil (Remodulin)
<b>istniejący scenariusz</b>	– scenariusz przedstawiający istniejącą praktykę; sposób leczenia odpowiadający obecnej praktyce klinicznej, określonej na podstawie badania ankietowego w sensie struktury procedur/leków generujących koszty dla płatnika
<b>nowy scenariusz</b>	– przewidywany sposób leczenia po wprowadzeniu i refundacji analizowanych leków; jego definicja jest złożona, gdyż zakłada różne leczenie dwóch subpopulacji, proporcje między którymi są zmienne w czasie – subpopulacji leczonych lekami w momencie rozpoczęcia analizowanego okresu (która kontynuuje dotychczasową terapię) i subpopulacji nie leczonych tymi lekami (którzy są włączani do schematu leczenia)
<b>pozostałe leki</b>	– leczenie standardowe nadciśnienia płucnego, tj. leki przeciwzakrzepowe, antagoniści kanału wapniowego, leki moczopędne, glikozydy naparstnicy
<b><i>price volume agreement</i></b>	– umowa między producentem leku a płatnikiem ograniczająca roczny koszt leczenia jednego pacjenta dla płatnika do ustalonego poziomu – nadwyżkę kosztu pokrywa producent leku
<b>scenariusz optymistyczny</b>	– fragment analizy, w którym przyjęto górną granicę oszacowania wielkości docelowej populacji, tj. na podstawie górnych granic 95% przedziałów ufności estymatorów zapadalności i odsetka pacjentów w klasie NYHA III/IV
<b>scenariusz pesymistyczny</b>	– fragment analizy, w którym przyjęto dolną granicę oszacowania wielkości docelowej populacji, tj. na podstawie dolnych granic 95% przedziałów ufności estymatorów zapadalności i odsetka pacjentów w klasie NYHA III/IV
<b>scenariusz realistyczny</b>	– fragment analizy, w którym oszacowano wielkość docelowej populacji w sposób najbardziej wiarygodny, tj. na podstawie średnich wartości zapadalności i odsetka pacjentów w klasie NYHA III/IV
<b>schemat leczenia</b>	– sposób leczenia stosowany w ramach nowego scenariusza z użyciem nowych leków; obejmuje strukturę analizowanych leków stosowanych w pierwszym rzucie, jak również prawdopodobieństwa zmian leków oraz zastosowania terapii skojarzonych
<b>terapia skojarzona</b>	– terapia, w której równocześnie stosowane są co najmniej dwa spośród analizowanych leków (z różnych grup farmakologicznych)

## OZNACZENIA, SKRÓTY I AKRONIMY

- AOTM** – Agencja Ocen Technologii Medycznych
- n.a.** – nie stosuje się (ang. *not applicable*)
- b.d.** – brak danych
- PVA** – *price volume agreement*

## PIŚMIENNICTWO

1. Aldashev i wsp. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005; 60: 683-687
2. Appelbaum L., Yigla M., Bendayan D. et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119: 1801-1806
3. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD i wsp. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial; *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434
4. Barst RJ, Langleben D, Badesch D i wsp. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-a receptor antagonist sitaxsentan; *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-2056
5. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA i wsp. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group.; *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302
6. Becla L, Osińska B, Malotki K. Bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej., Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa 2007.
7. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O i wsp. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study; *Lancet* 2001; 358: 1119-1123
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM i wsp. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349
9. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA i wsp. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study; *Circulation* 2006; 114: 48-54
10. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A i wsp. Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension (super) study group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension; *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148-57
11. Galie N., Torbicki A., Barst R. i wsp. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25: 2243-2278
12. Grünig E., Dehnert Ch., Mereles D. i wsp. Enhanced Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Families of Adults or Children With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2005; 128: 630S-633S
13. Grupa robocza ds. opracowania wytycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Kraków-Warszawa, 2007
14. Hermanowski T, Niewada M, Kowalik E, Jakubczyk M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce. Wyniki badania ankietowego. 2007
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A i wsp. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry, *Am J Respir Crit. Care Med* 2006; 173: 1023-1030
16. Hyduk A, Croft JB, Ayala C i wsp. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ*. 2005; 54:1-28
17. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J i wsp. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S-80S

18. Kuriyama T. Epidemiology of primary pulmonary hypertension in Japan. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 1047-52
19. Leki po Dyplomie 1/2007, Warszawa, Medical Tribune Polska sp. z o.o.
20. Mandecki T. *Kardiologia*. PZWL, Warszawa, 2000
21. Meyer i wsp. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2002; 57: 473-476
22. Ministerstwo Zdrowia, Rozstrzygnięcie konkursu na wybór realizatora programu pn. „Narodowego programu profilaktyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego na lata 2006-2008,  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m241614181&ms=416&ml=pl&mi=418&mx=0&mt=&my=153&ma=08649>, na dzień 2007.08.25;
23. Narodowy Fundusz Zdrowia, [http://www.nfz.gov.pl/new/art/2834/SZP\\_projekt.zip](http://www.nfz.gov.pl/new/art/2834/SZP_projekt.zip), na dzień 2007.09.29;
24. Olschewski H, Simonneau G, Galie N i wsp. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329
25. Podolec P., Gackowski A., Kaźnica-Wiatr M., Żmudka K. „Nadciśnienie płucne” W: W. Tracz, P. Podolec, P. Hoffman (red.) „Echokardiografia praktyczna” Tom II, *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2005, 357-376
26. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ i wsp. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903
27. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M i wsp. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol) results of a randomized trial; *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-491
28. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, Raju S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension; *JACC* 2004; 43: 1149–1153
29. Simonneau G, Barst R, Galie N i wsp. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension; *Am J Respir Crit. Care Med* 2002; 165: 800–804
30. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Col Cardiol* 2004; 43: 55-125.
31. Torbicki A., Kurzyna M. “Nadciśnienie płucne” W: A. Szczeklik (red.) “Choroby wewnętrzne” tom I, *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2005, 351-360
32. Wang S. Heart-lung transplantation for severe pulmonary hypertension with severe heart failure: presentation of four cases. *Transplantation Proceedings* 1003; 35: 450-452
33. Wykaz Leków Refundowanych numer I/2007, Piotrków Trybunalski, JWC, 2007;



## SPIS TABEL

Tabela 1. Częstość stosowania i dawkowanie analizowanych leków w ramach scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.....	18
Tabela 2. Częstość stosowania i dawkowanie pozostałych leków w ramach scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.....	19
Tabela 3. Częstość stosowania procedur medycznych w ramach scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.....	20
Tabela 4. Częstość stosowania i dawkowanie analizowanych leków w ramach nowego scenariusza w podgrupie chorych, którzy w momencie rozpoczęcia analizowanego okresu otrzymują co najmniej jeden analizowany lek.....	21
Tabela 5. Częstość stosowania i dawkowanie analizowanych leków pierwszego rzutu.....	23
Tabela 6. Prawdopodobieństwa zmian stosowanych leków w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.....	23
Tabela 7. Miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zmiany leku.....	24
Tabela 8. Prawdopodobieństwa zmiany monoterapii na leczenie skojarzone pod warunkiem wystąpienia braku skuteczności dotychczas stosowanego leku.....	24
Tabela 9. Miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia braku skuteczności prowadzącego do zastosowania terapii skojarzonej.....	25
Tabela 10. Ceny leków użyte w analizie – analizowane leki.....	26
Tabela 11. Ceny leków użyte w analizie – pozostałe leki.....	27
Tabela 12. Ceny procedur w poszczególnych ośrodkach.....	28
Tabela 13. Ceny procedur użyte w analizie.....	30
Tabela 14. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	31
Tabela 15. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	31
Tabela 16. Częstość występowania działań niepożądanych.....	32
Tabela 17. Miesięczne prawdopodobieństwa uzyskania efektu terapeutycznego.....	34
Tabela 18. Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.....	39
Tabela 19. Koszty nowego scenariusza.....	44
Tabela 20. Wyniki analizy inkrementalnej.....	49
Tabela 21. Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.....	54
Tabela 22. Koszty nowego scenariusza.....	58
Tabela 23. Wyniki analizy inkrementalnej.....	63
Tabela 24. Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.....	68
Tabela 25. Koszty nowego scenariusza.....	72
Tabela 26. Wyniki analizy inkrementalnej.....	77
Tabela 27. Koszty scenariusza przedstawiającego istniejącą praktykę.....	82
Tabela 28. Koszty nowego scenariusza.....	86
Tabela 29. Wyniki analizy inkrementalnej.....	91
Tabela 30. Analiza wpływu masy ciała (jednocześnie dorosłego i dziecka) na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	93
Tabela 31. Analiza wpływu zapadalności na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	94
Tabela 32. Analiza wpływu częstości stosowania procedur medycznych na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	95
Tabela 33. Analiza wpływu ceny bosentanu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	95
Tabela 34. Analiza wpływu ceny epoprostenolu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	96

Tabela 35. Analiza wpływu ceny iloprostu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	96
Tabela 36. Analiza wpływu ceny sildenafilu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	97
Tabela 37. Analiza wpływu ceny treprostinilu na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	97
Tabela 38. Analiza wpływu częstości stosowania tlenoterapii wśród pacjentów leczonych nowymi lekami na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy.....	98
Tabela 39. Analiza wpływu uwzględnienia nieidealnego konfekcjonowania na wyniki modelu zagregowane dla całego horyzontu czasowego analizy. ....	99
Tabela 40. Uzyskiwane efekty terapeutyczne w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę i nowym scenariuszu. ....	100
Tabela 41. Zużyte zasoby medyczne.....	101

## SPIS RYCIN

Rycina 1. Schemat leczenia i kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w podgrupach pacjentów w scenariuszu przedstawiającym istniejącą praktykę.....	17
Rycina 2. Schemat włączania pacjentów do rozważanych metod leczenia w nowym scenariuszu. ....	22
Rycina 3. Liczba pacjentów włączanych do leczenia i leczonych w kolejnych latach. ....	35
Rycina 4. Struktura kosztów. ....	36
Rycina 5. Struktura kosztów analizowanych leków.....	36
Rycina 6. Dynamika kosztów analizowanych leków. ....	37
Rycina 7. Dynamika kosztów leków.....	37
Rycina 8. Dynamika kosztów leczenia. ....	38
Rycina 9. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	38
Rycina 10. Struktura kosztów. ....	40
Rycina 11. Struktura kosztów analizowanych leków.....	41
Rycina 12. Dynamika kosztów analizowanych leków. ....	41
Rycina 13. Dynamika kosztów leków.....	42
Rycina 14. Dynamika kosztów leczenia.....	42
Rycina 15. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	43
Rycina 16. Dynamika kosztów analizowanych leków. ....	45
Rycina 17. Dynamika kosztów pozostałych leków.....	46
Rycina 18. Dynamika kosztów leków.....	46
Rycina 19. Dynamika kosztów procedur medycznych. ....	47
Rycina 20. Dynamika kosztów hospitalizacji. ....	47
Rycina 21. Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.....	48
Rycina 22. Dynamika kosztów całkowitych. ....	48
Rycina 23. Liczba pacjentów włączanych do leczenia i leczonych w kolejnych latach. ....	50
Rycina 24. Struktura kosztów. ....	51
Rycina 25. Struktura kosztów analizowanych leków.....	51
Rycina 26. Dynamika kosztów analizowanych leków. ....	52
Rycina 27. Dynamika kosztów leków.....	52
Rycina 28. Dynamika kosztów leczenia.....	53
Rycina 29. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	53
Rycina 30. Struktura kosztów. ....	55
Rycina 31. Struktura kosztów analizowanych leków.....	55
Rycina 32. Dynamika kosztów analizowanych leków. ....	56
Rycina 33. Dynamika kosztów leków.....	56
Rycina 34. Dynamika kosztów leczenia.....	57
Rycina 35. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	57
Rycina 36. Dynamika kosztów analizowanych leków. ....	59
Rycina 37. Dynamika kosztów pozostałych leków.....	60
Rycina 38. Dynamika kosztów leków.....	60
Rycina 39. Dynamika kosztów procedur medycznych. ....	61
Rycina 40. Dynamika kosztów hospitalizacji. ....	61
Rycina 41. Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.....	62
Rycina 42. Dynamika kosztów całkowitych. ....	62
Rycina 43. Liczba pacjentów włączanych do leczenia i leczonych w kolejnych latach. ....	64
Rycina 44. Struktura kosztów. ....	65
Rycina 45. Struktura kosztów analizowanych leków.....	65

Rycina 46. Dynamika kosztów analizowanych leków.....	66
Rycina 47. Dynamika kosztów leków.....	66
Rycina 48. Dynamika kosztów leczenia.....	67
Rycina 49. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	67
Rycina 50. Struktura kosztów.....	69
Rycina 51. Struktura kosztów analizowanych leków.....	69
Rycina 52. Dynamika kosztów analizowanych leków.....	70
Rycina 53. Dynamika kosztów leków.....	70
Rycina 54. Dynamika kosztów leczenia.....	71
Rycina 55. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	71
Rycina 56. Dynamika kosztów analizowanych leków.....	73
Rycina 57. Dynamika kosztów pozostałych leków.....	74
Rycina 58. Dynamika kosztów leków.....	74
Rycina 59. Dynamika kosztów procedur medycznych.....	75
Rycina 60. Dynamika kosztów hospitalizacji.....	75
Rycina 61. Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.....	76
Rycina 62. Dynamika kosztów całkowitych.....	76
Rycina 63. Liczba pacjentów włączanych do leczenia i leczonych w kolejnych latach.....	78
Rycina 64. Struktura kosztów.....	79
Rycina 65. Struktura kosztów analizowanych leków.....	79
Rycina 66. Dynamika kosztów analizowanych leków.....	80
Rycina 67. Dynamika kosztów leków.....	80
Rycina 68. Dynamika kosztów leczenia.....	81
Rycina 69. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	81
Rycina 70. Struktura kosztów.....	83
Rycina 71. Struktura kosztów analizowanych leków.....	83
Rycina 72. Dynamika kosztów analizowanych leków.....	84
Rycina 73. Dynamika kosztów leków.....	84
Rycina 74. Dynamika kosztów leczenia.....	85
Rycina 75. Dynamika kosztów stosowanych procedur.....	85
Rycina 76. Dynamika kosztów analizowanych leków.....	87
Rycina 77. Dynamika kosztów pozostałych leków.....	88
Rycina 78. Dynamika kosztów leków.....	88
Rycina 79. Dynamika kosztów procedur medycznych.....	89
Rycina 80. Dynamika kosztów hospitalizacji.....	89
Rycina 81. Dynamika kosztów procedur ambulatoryjnych.....	90
Rycina 82. Dynamika kosztów całkowitych.....	90
Rycina 83. Dynamika efektów zdrowotnych.....	100