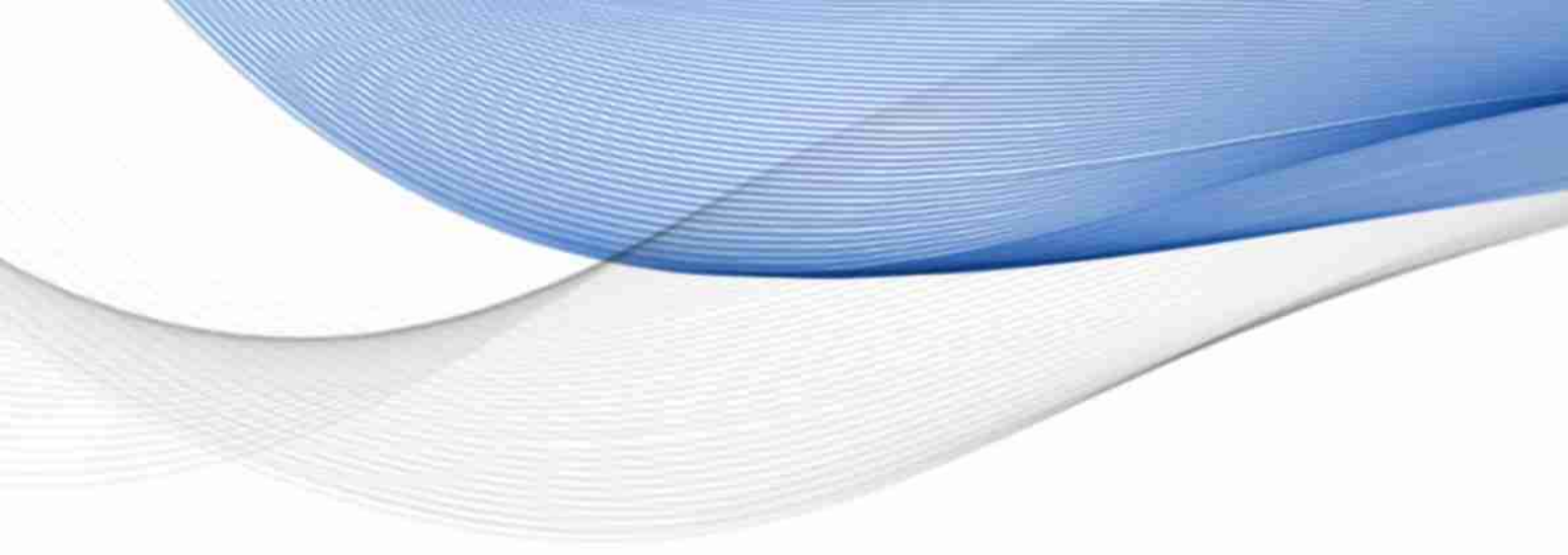




Winrevair® (sotatercept) w skojarzeniu z innymi terapiami stosowanymi w le- czeniu tętniczego nadciśnienia płuc- nego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
Tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	9
1.1 Cel analizy.....	9
1.2 Komparatory	9
1.3 Populacja	10
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	10
1.5 Perspektywa.....	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.8 Ustalenie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka.....	13
2.2 Opis modelu.....	13
2.3 Parametry wejściowe modelu	15
2.3.1 Charakterystyka populacji	15
2.3.2 Parametry kliniczne.....	16
2.3.3 Użyteczności	22
2.3.4 Koszty	23
2.3.5 Koszty sotaterceptu.....	24
2.3.6 Koszty pozostałych leków (terapia podstawowa)	24
2.3.7 Koszty podania leków.....	28
2.3.8 Koszty podstawowej opieki	30
2.3.9 Koszty hospitalizacji i przeszczepienia płuca	33
2.3.10 Koszty opieki terminalnej	33
2.4 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego	35
2.5 Zakres analizy wrażliwości	40
2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	40
2.5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	41
2.5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	41
2.6 Walidacja modelu	42
2.6.1 Walidacja wewnętrzna modelu.....	42
2.6.2 Walidacja zewnętrzna modelu	45
3 Wyniki	47
3.1 Analiza podstawowa	47

3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	48
3.3	Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości	53
3.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości	54
4	Dyskusja.....	57
4.1	Mocne strony	59
4.2	Ograniczenia	60
5	Wnioski końcowe	62
6	Aneks 1. Oszacowania cen za 1 mg leków stosowanych w ramach terapii podstawowej	63
7	Aneks 2. Oszacowanie struktury terapii podstawowej wg danych z ankiety eksperckiej ...	65
8	Aneks 3. Przegląd analiz ekonomicznych	69
8.1	Metodyka przeglądu.....	69
8.2	Wyniki przeglądu	70
8.3	Omówienie włączonych prac	72
9	Aneks 4. Przegląd wartości użyteczności.....	73
9.1	Metodyka przeglądu.....	73
9.2	Wyniki przeglądu	74
9.3	Omówienie włączonych prac	76
9.3.1	Gu 2016	76
9.3.2	Nafees 2023	76
10	Aneks 5. Tablice trwania życia	78
11	Aneks 6. Współczynnik korygujący	81
	Spis rysunków.....	82
	Spis tabel	83
	Bibliografia	85

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk test</i>)
AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BGT	terapia podstawowa (BGT, ang. <i>background therapy</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
BNP-PL	Ogólnopolska Baza Nadciśnienia Płucnego
CEA	analizę kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
ERA	antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonists</i>)
FC	klasa czynnościowa (ang. <i>functional class</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	związana ze stanem zdrowia jakość życia (ang. <i>health related quality of life</i>)
i.v.	podanie dożylne (łac. <i>in venam</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
KM	Kaplana-Meiera
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	dodatkowe lata życia (ang. <i>life-years gained</i>)
MCDA	Wielokryterialna Analiza Decyzyjna (ang. <i>Multi-Criteria Decision Analysis</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAH, TNP	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary artery hypertension</i>)
PCA	prostacykliny (ang. <i>prostacyclin analogue</i>)
PDE-5i	fosfodiesteraza typu 5 (ang. <i>Phosphodiesterase type 5</i>)
PGI2	prostaglandyna I2 (ang. <i>Prostaglandin I2</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PLN	polski nowy złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

s.c.	podanie podskórne (ang. <i>subcutaneous injection</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
sGC	rozpuszczalny stymulator cykazy guanylanowej (ang. <i>soluble guanylyl cyclase</i>)
WHO	Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Winrevair® (substancja czynna sotatercept), stosowanego jako terapia dodana do optymalnej terapii podstawowej (BGT, ang. *background therapy*, terapia dwu- lub trzylekowa), finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym z klasą czynnościową (FC, ang. *functional class*) II i III wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*). Wnioskowane jest finansowanie leku w ramach istniejącego programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Winrevair®, w następujących prezentacjach:

- Winrevair® 45 mg, 1 fiolka, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair® 60 mg, 1 fiolka, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair®, 2 fiolki po 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair®, 2 fiolki po 60 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Zawartość opakowania leku Winrevair zawierającego po 2 fiolki, tj. 2 fiolki po 45 mg i 2 fiolki po 60 mg, odpowiadają wielkościom opakowania 90 mg i 120 mg. W dalszej części raportu, prezentacje leku będą przedstawiane jako 45 mg, 60 mg, 90 mg i 120 mg.

Jako komparator wybrano kontynuację dotychczasowej optymalnej terapii podstawowej (BGT, ang. *background therapy*, terapia dwulekowa lub trójklewa). Dobór komparatorów oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego.

Terapia podstawowa została zdefiniowana jako terapia podwójna lub potrójna z wykorzystaniem kombinacji antagonistów receptorów endotelinowych (ERA), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i), stymulatorów rozpuszczalnej guanylo cykazy (sGC), analogów prostaglandyny I2 (PGI2) oraz agonistów PGI2, zgodnie z polską praktyką kliniczną, a zatem definicją populacji uzyskaną w wyniku ankiety ekspertów.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących struktury klas WHO FC w populacji docelowej, średniego wieku pacjentów, zużycia zasobów, tablic trwania życia, użyteczności oraz kosztów jednostkowych. Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, sotatercept wykazał istotną statystycznie przewagę nad terapią BGT w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego związanego ze skutecznością kliniczną (zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu, 6MWT), w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz dodatkowo oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), gdzie miarą efektu były lata życia.

Z uwagi na charakter choroby w analizie przyjęto horyzont 30 lat, co w praktyce odzwierciedla horyzont dożywności.

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), która w obecnej analizie jest tożsama perspektywie wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). W analizie założono finansowanie leku Winrevair® przy cenach hurtowych brutto w wersji bez RSS:

[REDACTED]

W wersji z RSS przyjęto poniższe ceny:

[REDACTED]

Przyjęto finansowanie leku w całości przez Narodowy Fundusz Zdrowia, przy braku dopłaty pacjenta.

Wyniki

Pacjenci stosujący sotatercept żyją średnio [REDACTED] skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*), z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej. [REDACTED]

[REDACTED] (z uwzględnieniem rocznej, rekomendowanej stopy dyskontowej). Stosowanie sotaterceptu wydłuża średnie przeżycie pacjentów [REDACTED] skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu do terapii podstawowej.

Inkrementalny współczynnik koszty-efekty (ICER) dla sotaterceptu vs terapia podstawowa, w wersji uwzględniającej RSS, jest równy [REDACTED], zaś inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) jest równy [REDACTED]

Wyniki te dodatkowo potwierdzono w analizie wrażliwości.

Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie wykazano, że objęcie sotaterceptu (Winrevair®) refundacją w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wiązałoby się ze znaczącym kosztem uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Koszty te są związane głównie z ceną samego leku. Jednocześnie jednak wyniki analizy jednoznacznie wskazują na wysoką korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] ([REDACTED]), jak również uzyskanych dodatkowych lat życia skorygowanych o jego jakość ([REDACTED]). W analizie dodatkowo oszacowano, że stosowanie sotaterceptu spowoduje uniknięcie przynajmniej 712 hospitalizacji, ale również przynajmniej 6 dodatkowych przeszczepień na 1000 pacjentów. Przy czym zwiększona liczba przeszczepów wynikała z tego, że pacjenci przyjmujący sotatercept żyli dłużej. Wyniki te potwierdzono w przedstawionej analizie wrażliwości.

Wyników niniejszej analizy nie należy interpretować nie uwzględniając kontekstu przeprowadzonej analizy klinicznej, w której wykazano wysoką skuteczność kliniczną sotaterceptu, która odzwierciedlała się w poprawie wyników niemal wszystkich punktów końcowych. Dodatkowo w analizie wykazano porównywalne bezpieczeństwo poszczególnych terapii. Wyniki te w sposób bezpośredni wpływają na wysokie wartości uzyskane w modelu dotyczące przeżycia pacjentów stosujących sotatercept.

Przy interpretacji wyników, istotny jest również kontekst dotyczący jednostki chorobowej, jaką jest tętnicze nadciśnienie płucne. Jest to choroba rzadka obciążoną złym rokowaniem – wg opinii prof. Kopcia, 3 lata od diagnozy przeżywa jedynie 70% chorych z PAH [PAP 2023]. Co, szczególnie

w kontekście średniego wieku pacjentów wg publikacji Kopeć 2020, równej ok. 54 lata, wydaje się bardzo niewiele. Dodatkowe dane opublikowane wskazują, że:

- 5 lat od diagnozy przeżywa ok. 62%, natomiast 10 lat – ok 44% pacjentów [Boucly 2020];
- średnia długość życia pacjenta z PAH od diagnozy wynosi [COMPERA].

Dane te wskazują raczej na złe rokowanie pacjentów ze zdiagnozowanym PAH.

Aktualnie w leczeniu PAH dostępnych jest wiele możliwości terapii, wiele leków o różnych mechanizmach działania, których kombinacje pozwalają w pewnym stopniu poprawić rokowanie pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że uzyskanie terapii o stabilnym, zadowalającym efekcie jest trudne – jest skutkiem niejednokrotnie wielu zmian terapii, dostosowywania leczenia czy eskalacji dawki, a często kończy się na podaniu leków przyjmowanych we wlewie dożylnym (do którego konieczne jest przeprowadzenie trudnych procedur medycznych, istotne zaangażowanie opiekunów oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, przykładowo w miejscu wkłucia). Nadciśnienie płucne obniża jakość życia pacjentów oraz utrudnia codzienne funkcjonowanie, prowadząc do zmniejszenia niezależności oraz poczucia niepokoju i osłabienia z powodu ograniczonego funkcjonowania społecznego. Istnieje potrzeba wdrożenia zaawansowanego leczenia z mniej obciążającym sposobem podawania i poprawionym profilem bezpieczeństwa, aby zwiększyć przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i zoptymalizować wyniki leczenia. W ramach parametryzacji modelu dodatkowo oszacowano, że stosowanie sotaterceptu wiąże się z redukcją ryzyka hospitalizacji (HR=0,08) oraz zmniejszeniem ryzyka konieczności wprowadzenia dożylnych prostacyklin (RR=0,33). Dodatkowo, stosowanie sotaterceptu może zwiększyć oczekiwaną długość życia nawet o [redacted] życia bez konieczności wprowadzenia dożylnych prostacyklin.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, wydaje się, że wynik ICUR nie powinien być kluczowym czynnikiem w podejmowaniu decyzji refundacyjnej. Jak przedstawiono w rozdziale dotyczącym dyskusji, w tym przypadku bardziej informatywne i właściwe wydawałoby się przeprowadzenie wielokryterialnej analizy decyzyjnej, która pozwoliłaby na bardziej kompleksowe przedstawienie rozważanego problemu.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Winrevair® (substancja czynna sotatercept) finansowaniem ze środków publicznych jako terapii dodanej do optymalnego leczenia podstawowego (BGT, ang. *background therapy*, terapia dwu- lub trzylekowa) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) będących w klasie czynnościowej II lub III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie schematem dwulekowym oraz trójlekowym jest nieskuteczne lub źle tolerowane.

Terapia podstawowa została zdefiniowana jako terapia podwójna lub potrójna z wykorzystaniem kombinacji antagonistów receptorów endotelinowych (ERA): bosentan, macitentan; inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i): sildenafil; stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (sGC): riociguat; analogów prostaglandyny I₂ (PGI₂): epoprostenol, iloprost, treprostinil oraz agonistów PGI₂: seleksypag, zgodnie z polską praktyką kliniczną, a zatem definicją populacji uzyskaną w wyniku ankiety ekspertów.

Wnioskowane jest finansowanie leku w ramach istniejącego programu lekowego „B.31 Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Rozważano wprowadzenie finansowania leku Winrevair®, w następujących prezentacjach:

- Winrevair® 45 mg, 1 fiolka, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair® 60 mg, 1 fiolka, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair®, 2 fiolki po 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- Winrevair®, 2 fiolki po 60 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Zawartość opakowania leku Winrevair® zawierającego po 2 fiolki, tj. 2 fiolki po 45 mg i 2 fiolki po 60 mg, odpowiadają wielkościom opakowania 90 mg i 120 mg. W dalszej części raportu, prezentacje leku będą przedstawiane jako 45 mg, 60 mg, 90 mg i 120 mg.

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Sotatercept 2025]. Podsumowując rozważania przedstawione w ww. dokumencie przyjęto, że komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej optymalnej terapii podstawowej (BGT, ang. *background therapy*) dwu- lub trzylekowej.

Definicję terapii podstawowej przedstawiono powyżej, w rozdz. 1.1. Terapia podstawowa wg zaleceń przedstawionych w APD może się składać z dwóch różnych leków z poniższych kategorii:

- ERA: bosentan, macitentan,
- PDE-5i: sildenafil, tadalafil lub sGC: riociguat,

lub z trzech różnych leków z poniższych kategorii:

- ERA: bosentan, macitentan,
- PDE-5i: sildenafil, tadalafil lub sGC: riociguat,
- analogów PGI₂: epoprostenol, iloprost, treprostinil lub agonistów PGI₂: seleksypag.

Należy jednak zaznaczyć, że w dalszych częściach analizy brano pod uwagę jedynie technologie refundowane w Polsce. Tym samym nie uwzględniono tadalafilu, jako technologii, która w Polsce nie jest objęta refundacją w ramach programu lekowego B.31.

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym z klasą czynnościową II lub III wg WHO, u których stwierdzono niepowodzenie lub nieskuteczność dotychczas stosowanej terapii dwu- lub trzylekowej (dowolne schematy leczenia zgodnie z programem lekowym B.31).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu wykonanego w programie MS Excel na zlecenie wnioskodawcy i dostosowanego do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących struktury klas WHO FC w populacji docelowej, średniej wieku pacjentów, zużycia zasobów, tablic trwania życia, użyteczności oraz kosztów jednostkowych, dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach. Jak wykazano w analizie klinicznej [AKL Winrevair®] dołączonej do wniosku, sotatercept wykazał istotną statystycznie przewagę nad terapią BGT w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego związanego ze skutecznością kliniczną - zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (6MWT, ang. *6-minute walk test*), w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Z uwagi na specyfikę choroby oraz zgodnie z Wytycznymi HTA wykonano także analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life years gained*).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi

do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Z tego względu perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako wyniki także dla perspektywy wspólnej.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na przewlekły charakter choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który został osiągnięty poprzez przyjęcie 30-letniego okresu w analizie. Dodatkowo, długość horyzontu czasowego testowano w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ 2023 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (dla wartości dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych przeprowadzono także analizę wrażliwości). Powyżej wskazane wartości dyskontowania przyjęto w przedstawionych oszacowaniach. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości dyskonta równe 0% w obu przypadkach.

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

W analizie skuteczności klinicznej [AKL Winrevair®] wykazano, że sotatercept dodany do terapii podstawowej ma istotnie statystycznie wyższą skuteczność w porównaniu z terapią podstawową. W badaniu STELLAR wykazano istotną statystycznie różnicę w medianie zmiany dystansu 6-minutowego marszu po 24. tygodniu badania: w grupie przyjmującej sotatercept mediana wynosiła 34,4 m (95% CI = 33,0; 35,5), natomiast w grupie otrzymującej placebo mediana wynosiła 1,0 m (95% CI = -0,3; 3,5), skutkując różnicą w zmianie dystansu 6MWT równą 40,8 (27,5; 54,1), $p < 0,001$. Nie zachodzą zatem przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2023].

Obecnie wnioskowany lek nie jest finansowany w Polsce. Wniosek zakłada finansowanie technologii w ramach istniejącego programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla sotaterceptu, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w APD Sotatercept 2025 przy odpłatności bezpłatnej dla pacjenta.

Jednocześnie, Wnioskodawca zaproponował mechanizm dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), który redukuje koszty płatnika publicznego. Analizy, na których oparto ostateczne wnioski, wykonano dla cen przedstawionych w Tab. 1 oraz Tab. 2.

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN
Winrevair® 45 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
Winrevair® 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
Winrevair® 90 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			
Winrevair® 120 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań			

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + VAT (VAT = 8% * [1]),

[3] = jeżeli marża hurtowa = 6% * [1] < 2000 wtedy: [2] + marża hurtowa (marża hurtowa = 6% * [2]); jeżeli marża hurtowa = 6% * [1] > 2000 wtedy: ([1] + 2000 PLN) * 1,08.

[2]); jeżeli marża hurtowa = 6% * [1] > 2000 wtedy: ([1] + 2000 PLN) * 1,08.

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS

Zawartość opakowania	Koszt z RSS (CHB), PLN
Winrevair® 45 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
Winrevair® 60 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
Winrevair® 90 mg, 2 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	
Winrevair® 120 mg, 2 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	

*W modelu przyjęto cenę [REDACTED], ze względu na ograniczenia wynikające z konstrukcji kalkulatora. Wartość ta jest konserwatywna i w sposób ograniczony wpływa na zmianę wyników analizy (ta prezentacja leku jest stosowana przez niewielką liczbę osób).

CHB – cena hurtowa brutto; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka.

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu 217 641 PLN/QALY (3 x 72 547 PLN) [Obwieszczenie Prezesa GUS 2024].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy w ramach analizy wrażliwości. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności. Przy obliczaniu ceny progowej koszt technologii jest wartością szukaną (nie zadana), wynik analizy progowej zatem jest identyczny dla wariantów bez RSS i z RSS (ponieważ RSS polega na modyfikacji ceny).

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model stworzono na zlecenie Wnioskodawcy. Model, zaimplementowany w programie Microsoft Office Excel 2016, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat struktury stosowanych leków, struktury klas WHO FC, średniej wieku pacjentów, zużycia zasobów, tabel trwania życia, użyteczności oraz kosztów jednostkowych. W adaptacji modelu uwzględniono specyficzny dla Polski sposób naliczania kosztów podania leków. W kalkulatorze dodatkowo uwzględniono koszty rutynowej opieki, w zakres której wchodziły: koszty diagnostyki, innych wizyt ambulatoryjnych i tlenoterapii, oraz kalkulator ceny progowej nieuwzględniony w modelu oryginalnym (zgodnie z Rozporządzeniem MZ 2023).

Model oparto oraz zasilono danymi z badania STELLAR. Badanie STELLAR jest jednym z trzech odnalezionych badań w ramach analizy klinicznej [AKL Winrevair®], kolejnymi są badania PULSAR oraz badanie SOTERIA. Zdecydowano się nie wykorzystywać badania PULSAR ze względu na poniższe argumenty:

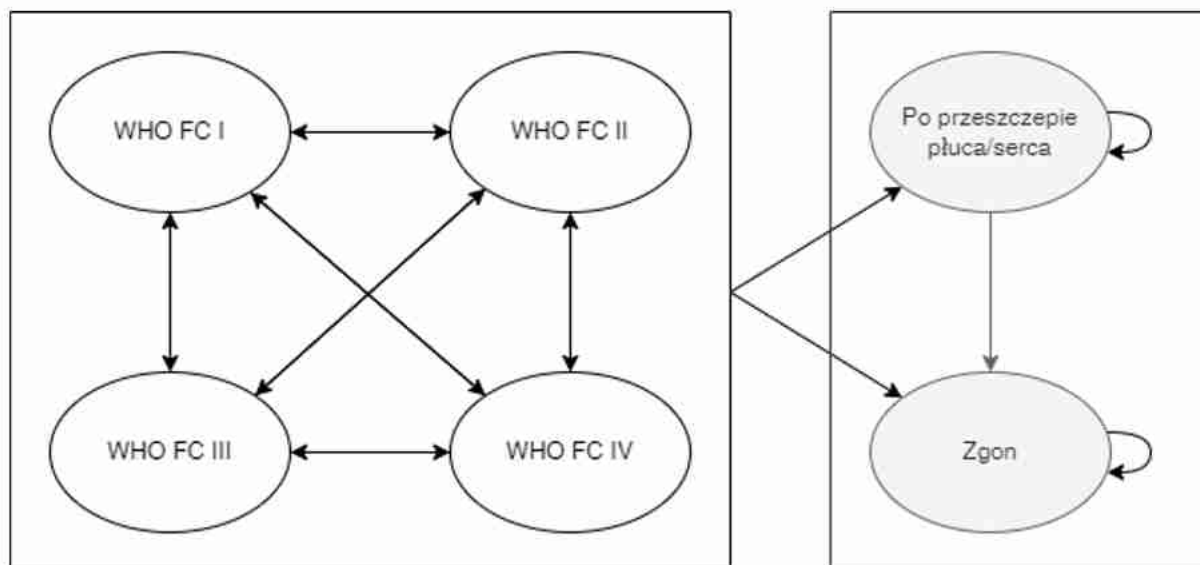
- Badanie PULSAR zostało zaprojektowane jako badanie II fazy, w związku z czym głównym jego celem było zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa terapii – wyniki dotyczące skuteczności terapii były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Wyniki skuteczności w badaniu PULSAR zostały zebrane wśród znacznie mniejszej populacji pacjentów (N=42 dla ostatniej dawki sotaterceptu oraz N=32 dla placebo) w porównaniu do badania STELLAR (N=163 dla sotaterceptu, N=160 dla placebo).
- Jak wskazano w analizie klinicznej [AKL Winrevair®], ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu PULSAR oceniono na wysokie, natomiast w badaniu STELLAR na niskie.

Natomiast Badanie SOTERIA było do czasu pracy nad modelem nieopublikowane, dlatego w niniejszym modelu wykorzystano badanie STELLAR.

2.2 Opis modelu

Obliczenia oparto na modelu Markowa skonstruowanym, aby zobrazować możliwe ścieżki rozwoju choroby u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, modelując możliwe zdarzenia kliniczne, wydatki płatnika zależne od stanu WHO FC, koszty codziennej praktyki, zdarzenia pogorszenia stanu zdrowia, transplantacje płuca/serca oraz zgony. Model jest złożony z 6, wzajemnie wykluczających się, stanów zdrowia: klasa I WHO FC, klasa II WHO FC, klasa III WHO FC, klasa IV WHO FC, przeszczepienie serca/płuca, zgon.

Rys. 1. Schemat modelu



Źródło: Oryginalny Raport Techniczny

Tab. 3. Opis poszczególnych stanów zdrowia występujących w modelu

Stan zdrowia	Opis
WHO FC I*	Pacjenci z diagnozą PAH, bez ograniczeń w aktywności.
WHO FC II*	Pacjenci z diagnozą PAH, z niewielkimi ograniczeniami w aktywności. Zwyczajna fizyczna aktywność sprawia duszności, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stany bliskie omdleniu. Komfort w spoczynku.
WHO FC III*	Pacjenci z diagnozą PAH, ze znacznymi ograniczeniami w aktywności. Mniej niż zwyczajna aktywność fizyczna powoduje duszności, zmęczenie, pólę w klatce piersiowej lub omdlenia. Komfort w spoczynku.
WHO FC IV*	Pacjenci z diagnozą PAH, bez możliwości jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez objawów. W spoczynku mogą się pojawiać duszności lub zmęczenie.
Po przeszczepieniu płuca/serca	Pacjenci z PAH po przeszczepieniu płuca/serca.
Zgon	Zgon.

* Klasyfikacja czynnościowa PH według Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA [ESC/ERS 2022].

WHO FC – powszechnie używane narzędzie do oceny prawdopodobieństwa przeżycia u pacjentów z PAH; FC – klasa funkcjonalności; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia;

Na początku pacjenci wchodzą do modelu w stanie WHO FC II lub III, co jest zgodne z charakterystyką populacji docelowej oraz z populacją uwzględnioną w badaniu STELLAR. Po przez cały czas trwania każdego cyklu pacjent może pozostawać w obecnym stanie, zamieniać klasy WHO FC lub przejść do stanów po przeszczepieniu płuca/serca lub zgon na podstawie zestawu prawdopodobieństw przechodzenia pomiędzy stanami. W modelu pacjenci w wyższej klasie WHO FC, pomimo użycia maksymalnej farmakoterapii, są kierowani do przeszczepienia płuca/serca (pacjenci w stanach WHO FC III i IV). Ryzyko zgonu, koszty oraz związana ze stanem zdrowia jakość życia (HRQoL, ang. *Health Related Quality of Life*) różniły się w zależności od stanu zdrowia, w którym znajdował się pacjent. Struktura pacjentów

w poszczególnych stanach w poszczególnych cyklach modelu była wykorzystana do kalkulacji lat życia (LY, ang. *life years*), lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*) oraz kosztów w horyzoncie czasowym analizy.

Niemodyfikowalna długość cyklu została uwzględniona w taki sposób, aby odpowiadać częstotliwości wizyt z dwóch faz badania STELLAR: fazy, w której badanie było podwójnie zaślepienie, z komparatorem w postaci placebo (od początku do 24. tygodnia) oraz fazy wizyt kontrolnych. Długość trwania cyklu była zależna od momentu w modelu – pierwszy cykl trwał 3 tygodnie, drugi – 9 tygodni, natomiast każdy następny trwał 12 tygodni. Długość trwania cyklu zaimplementowana w modelu miała gwarantować wystarczającą ilość uwzględnionych informacji, aby prawidłowo zliczyć zmiany w klasach WHO FC oraz związane z nimi koszty. Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu.

2.3 Parametry wejściowe modelu

W poniższych podrozdziałach opisano wszystkie uwzględnione parametry modelu: charakterystykę populacji, parametry kliniczne, kosztowe oraz wykorzystane wartości użyteczności. Tam, gdzie było to możliwe, w parametryzacji modelu uwzględniono dane polskie, w innym przypadku wykorzystano dane z modelu oryginalnego, głównie z badania STELLAR.

2.3.1 Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów uwzględniona w modelu została oparta o dane z badania STELLAR oraz o dane z bazy BNP-PL wg publikacji Kopeć 2020. Nie wszystkie parametry zastąpiono danymi polskimi ze względu na możliwości adaptacji modelu.

Zidentyfikowano dwie różne wartości średniego wieku populacji pacjentów chorych na TNP na podstawie danych polskich: 53,8 lat (SE=0,6) w publikacji Kopeć 2020 oraz 62,7 lat (SD=14,8) wg najnowszych danych z bazy BNP-PL za 2023. Dodatkowo w modelu oryginalnym średnia wieku wynosiła 47,9 lat (SE=0,8) wg badania STELLAR. Zdecydowano się na uwzględnienie w analizie podstawowej opublikowanych polskich danych z 2020 roku [Kopeć 2020], jednocześnie nie uwzględniając wyniku z bazy BNP-PL ze względu na brak dokładnej informacji nt. liczebności ocenianej populacji. Dodatkowo, zdecydowano w analizie podstawowej odrzucić wartości skrajne (62,7 lat wg BNP PL 2023 oraz 47,9 lat wg STELLAR), przyjmując środkowy wynik.

Wartości z badania STELLAR oraz opracowania BNP-PL 2023, jako dwie skrajne, zdecydowano się uwzględnić w analizie wrażliwości.

Wykorzystaną charakterystykę pacjentów w analizie podstawowej przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Wartość (SE)	Źródło
Kobiety, n (%)	256 tj. 79,3% (SE=0,6)	STELLAR
Średni wiek, lata	53,8 (SE=0,6)	Kopeć 2020
Masa ciała, kg	70,1 kg (SE=1,1)	STELLAR

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE - błąd standardowy średniej (ang. *standard error*);

2.3.2 Parametry kliniczne

W poniższych rozdziałach przedstawiono parametry kliniczne wykorzystane w modelu analizie ekonomicznej.

2.3.2.1 Rozkład klas WHO FC

Struktura wejściowa poszczególnych klas WHO FC wśród pacjentów przyjmujących terapię dwu- i trzyskładnikową została sporządzona na podstawie opracowania Kopeć 2020, wykorzystującego dane z bazy BNP-PL z okresu pomiędzy 03.2018 a 09.2018. Wykorzystano jedynie wartości dla II i III WHO FC, traktując łączną populację pacjentów w tych grupach (N=884) jako całkowitą populację, z uwagi na definicję populacji zgodną z wnioskiem, którą stanowią pacjenci w II i III klasie WHO FC. Do analizy scenariuszowej zdecydowano przyjąć dane z modelu oryginalnego, określone na podstawie badania STELLAR. Należy jednak zaznaczyć, że wartości z badania STELLAR i publikacji Kopeć 2020 są do siebie zbliżone, oscylują wokół 50%.

Wykorzystane wartości przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Struktura wejściowa klas WHO FC

Parametr	Wartość wykorzystana w analizie podstawowej (SE)	Źródło	Wartość wykorzystana w analizie scenariuszowej (SE)	Źródło
WHO FC I	0,0%	Kopeć 2020	0,0%	STELLAR
WHO FC II	51,5% (SE=1,7%)		48,6% (SE=2,8%)	
WHO FC III	48,5% (SE=1,7%)		51,4% (SE=2,8%)	
WHO FC IV	0,0%		0,0%	

FC – klasa funkcjonalności; SE – błąd standardowy średniej; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

2.3.2.2 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi klasami WHO FC

Do sparametryzowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy klasami WHO FC wykorzystano dane z badania STELLAR. Poprawa kliniczna była zdefiniowana jako zmiana klasy WHO FC na niższą, tj. o mniejszym nasileniu objawów choroby (tj. z FC IV na FC III, z FC III na FC II itd.). Stabilizacja kliniczna była określona jako pozostanie w tej samej grupie WHO FC, natomiast pogorszenie kliniczne było reprezentowane przez zmianę klasy WHO FC na wyższą (tj. z FC I na FC II, z FC II na FC III itd.).

Skuteczność kliniczną modelowano w obrębie dwóch poniższych okresów:

- krótkookresowo – za czasem obserwacji w badaniu STELLAR,
- długookresowo – rozpoczynając od momentu końca danych z badania STELLAR aż do końca horyzontu modelu.

W modelu przyjęto, że skuteczność kliniczna w ramieniu terapii podstawowej jest jednokowa, niezależnie od jej definicji i struktury.

W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane z badania STELLAR na poziomie pacjenta do parametryzacji ryzyka przejść pomiędzy stanami zdrowia pomiędzy kolejnymi wizytami:

pierwszą i po 3 tygodniach, pomiędzy wizytą w 3. i 12. tygodniu oraz pomiędzy wizytami między 12. a 24. tygodniem.

W przypadku prawdopodobieństwa długookresowego (po 24 tygodniu) wykorzystano wyniki z badania STELLAR dla okresu między 12. a 24. tygodniem oraz metodę typowej ostatniej obserwacji przeniesionej dalej, LOCF (ang. *last observation carried forward*). W modelu założono, że efekt terapeutyczny obserwowany podczas tego okresu jest utrzymany przez cały horyzont analizy.

Wszystkie wykorzystane prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami przedstawiono w Tab. 6.

W przypadku zdarzeń konkurencyjnych (tj. które zdarzenie pojawiło się pierwsze), prawdopodobieństwa zmian pomiędzy klasami WHO FC zostały dodatkowo skorygowane o prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny oraz prawdopodobieństwo przeszczepienia płuca/serca, tak że suma prawdopodobieństw przejść między klasami WHO FC, oraz stanami zgon i przeszczepienie płuca/serca była równa 100%. Przeprowadzono kolejno poniższe korekty:

1. Przejście do stanu zgon = prawdopodobieństwo pozostawania w aktualnym FC * prawdopodobieństwo zgonu
2. Przejście do stanu przeszczepienie = prawdopodobieństwo pozostawania w aktualnym FC * (1 - prawdopodobieństwo zgonu) * prawdopodobieństwo przeszczepienia
3. Przejście do różnych stanów FC = prawdopodobieństwo pozostawania w aktualnym FC * (1 - prawdopodobieństwo zgonu) * (1 - prawdopodobieństwo przeszczepienia) * dane prawdopodobieństwo danego przejścia.

Tab. 6. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi klasami WHO FC

Przejście	Sotatercept + terapia podstawowa				Terapia podstawowa			
Przejście z FC I* do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■
Przejście z FC II do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■
Przejście z FC III do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■

Przejsście	Sotatercept + terapia podstawowa				Terapia podstawowa			
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■
Przejsście z FC IV* do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■

*Ze względu na niewielką liczbę pacjentów w grupach FC I i FC IV, jednakowe, zebrane dane łączne dla obu ramion były wykorzystane do parametryzacji obu ramion: sotatercept + BGT oraz BGT, zakładając brak różnic w prawdopodobieństwach przejść z grup FC I i FC IV pomiędzy ramionami terapii;

**Obserwowane w badaniu STELLAR prawdopodobieństwa przejść pomiędzy tygodniem 12. a 24. były wykorzystane do parametryzacji horyzontu po 24. tygodniu.

2.3.2.3 Przeszczepienie płuca/serca

W przypadku klinicznego pogorszenia pomimo zastosowania wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych pacjenci mogą znaleźć się w sytuacji konieczności przeprowadzenia przeszczepienia serca lub płuca. Ze względu na bardzo niską liczbę pacjentów, u których przeprowadzono zabieg w badaniu STELLAR oraz na ograniczone dane również w literaturze, wykorzystano zewnętrzne dane do parametryzacji przejść do tego stanu zdrowia. Aby sparymetryzować ryzyko transplantacji oraz ryzyko zgonu po transplantacji, wykorzystano odpowiednio nieopublikowane dane z rejestru COMPERA oraz dane literaturowe. Te same parametry wykorzystano w obu ramionach modelu (por. Tab. 7).

Tab. 7. Prawdopodobieństwa związane z przeszczepieniem płuca/serca

Parametr	Wartość (rozkład, SE)	Źródło
Prawdopodobieństwo przeszczepienia serca/płuca w ciągu 12 tyg. cyklu		
WHO FC I	0,00%	Założenie*
WHO FC II	0,00%	Założenie*
WHO FC III	■	COMPERA, dane wewnętrzne Zamawiającego
WHO FC IV	■	COMPERA, dane wewnętrzne Zamawiającego
Inne parametry		
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuca/serca w ciągu 12 tyg. cyklu	2,8% (Beta, 0,6%)	Bernstein 2018

*Założono, że jedynie pacjenci w grupach WHO FC III i IV będą mieli wskazania do przeszczepienia serca/płuca – było to w dużej mierze zgodne z Wytocznymi leczenia pacjentów z PAH z 2022, gdzie pacjenci ze średnim-wysokim ryzykiem oraz wysokim ryzykiem byli kierowani do przeszczepienia serca / płuca [ESC/ERS 2022];

FC – klasa funkcjonalności; SE – błąd standardowy (ang. *Standard error*); WHO – World Health Organization;

2.3.2.4 Prawdopodobieństwo zgonu

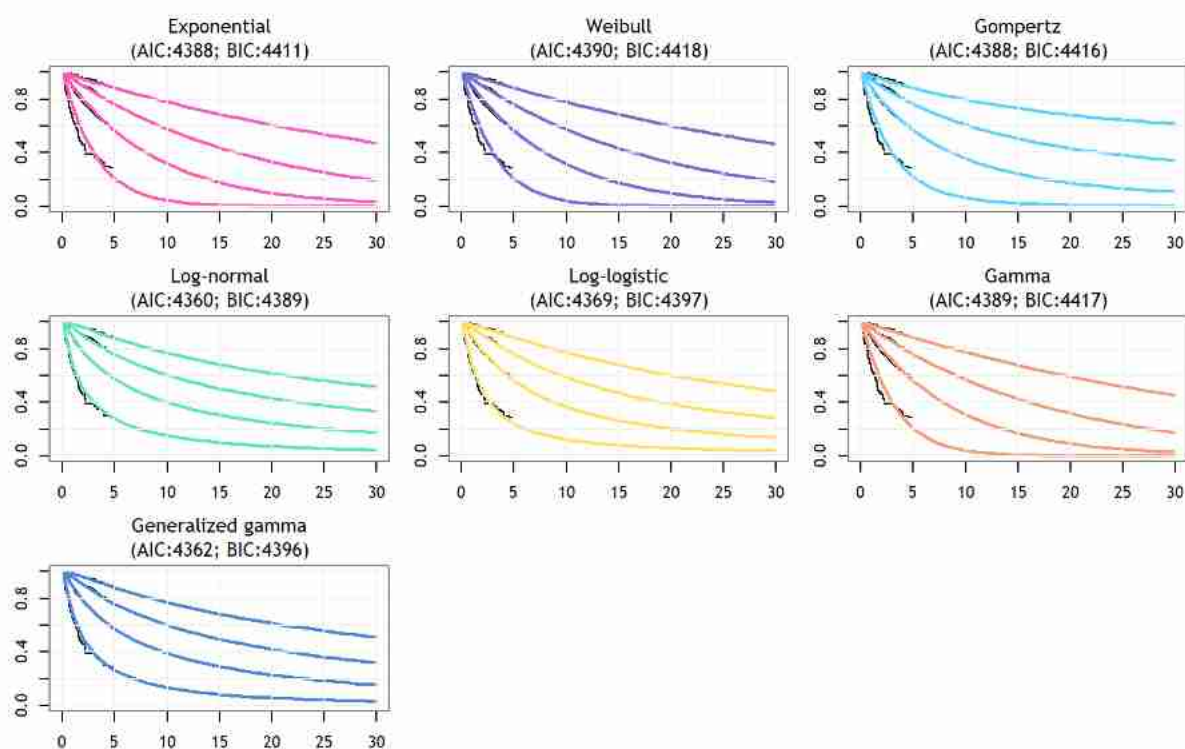
Prawdopodobieństwa zgonu w modelu uzyskano dopasowując modele parametryczne do krzywych Kaplana-Maiera dla różnych klas WHO FC. Wykorzystano krzywe Kaplana-Maiera (KM) opracowane na podstawie danych 5-letnich z rejestru REVEAL – jednego z największych rejestrów dotyczących PAH.

W przedłożonej analizie, do wszystkich czterech klas WHO FC dopasowano osobne krzywe parametryczne. W analizie podstawowej dopasowanie przeprowadzono jednocześnie dla każdej z klas. Osobne dopasowania dla każdej z krzywych KM przeprowadzono na potrzeby analizy wrażliwości.

Wybór najwłaściwszego modelu parametrycznego oparto na opinii ekspertów klinicznych, poprzedzonej analizą stopnia dopasowania. Analizę stopnia dopasowania krzywej przeprowadzono w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz kryterium informacyjne Bayesowskie (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*) połączone z inspekcją wizualną (porównującą modele do krzywej KM). Eksperti kliniczni analizowali krzywe pod kątem długoterminowego przeżycia – oceniali, czy krzywe opadają z czasem (por. Rys. 2). Kryteria AIC i BIC zaś wskazywały na stopień dopasowania przy najniższych oszacowaniach.

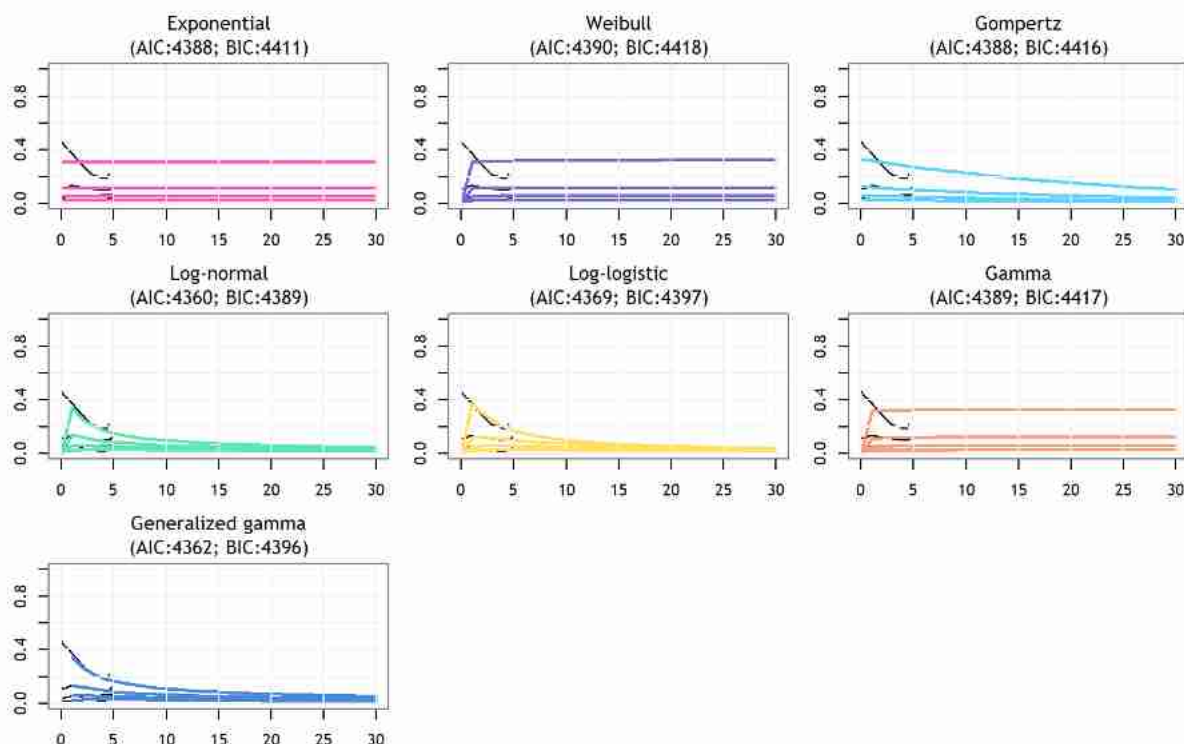
Pośród poszczególnych dopasowań krzywej ryzyka zgonu (por. Rys. 3), model Weibulla oraz Gamma zostały wskazane przez ekspertów klinicznych jako stałe lecz minimalnie rosnące (niemal stałe) ryzyko zgonu w czasie jako najbardziej klinicznie zasadne. Krzywe te były dodatkowo niemal bez różnic. Według kryteriów dopasowania, model Gamma dawał niższe wyniki AIC oraz BIC, zatem został przyjęty do analizy głównej. Model Weibulla w modelu przyjęto jako scenariusz analizy wrażliwości.

Rys. 2. Dopasowane modele parametryczne dla krzywych przeżycia



Źródło: Oryginalny Raport Techniczny

Rys. 3. Dopasowane modele parametryczne dla krzywych ryzyka zgonu



Źródło: Oryginalny Raport Techniczny

W modelu nie wykorzystywano śmiertelności w ogólnej populacji, jedynie jako punkt odniesienia do śmiertelności oszacowanej na podstawie powyższych krzywych. W przypadku, gdy śmiertelność oszacowana w modelu była niższa od śmiertelności w populacji ogólnej, przyjmowano wartość z tablic dla populacji ogólnej na podstawie danych GUS 2023 (por. rozdz. 10).

2.3.2.5 Prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych

W modelu zdecydowano nie uwzględniać zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse event*) z uwagi na porównywalną ich częstość występowania w obu analizowanych grupach: sotatercept + terapia podstawowa (BGT) vs. Placebo + terapia podstawowa (BGT) w badaniu STELLAR (por. Tab. 8). Koszty w obu ramionach będą również porównywalne, zdecydowano się zatem nie uwzględniać ich w modelu.

Tab. 8. Ryzyko zdarzeń niepożądanych na podstawie badania STELLAR

Zdarzenie	Sotatercept + BGT	Placebo + BGT	Różnica
ciężkie AE	8,0%	13,1%	5,1% (95%CI: -12,2;1,6)

Zdarzenie	Sotatercept + BGT	Placebo + BGT	Różnica
poważne AE	14,1%	22,5%	-8,4% (95%CI: -16,9;0,1)

AE – zdarzenia niepożądane; BGT – terapia podstawowa; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Źródło: STELLAR

2.3.3 Użyteczności

PAH związane jest ze znaczącym zmniejszeniem możliwości fizycznych oraz aktywności społecznej, jest zatem przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia. Wartości HRQoL były zatem uwzględnione w modelu, aby oszacować lata życia skorygowane o jakość.

2.3.3.1 Użyteczności związane ze stanem zdrowia

W analizie zdecydowano, że na wartość użyteczności będzie miała wpływ głównie klasa WHO FC, w której jest dany pacjent. W celu oszacowania łącznego QALY w ciągu trwania życia pacjenta, struktura pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia była ważona użytecznością danego stanu w każdym cyklu modelu.

W przypadku analizy podstawowej wykorzystano dane z badania STELLAR, zmodyfikowane o polski *value-set* [Golicki 2019], jako najwłaściwsze dane dla analizowanego problemu zdrowotnego oraz analizowanej populacji. Użyteczności w badaniu były zbierane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L, z użyciem specyficznego dla Stanów Zjednoczonych algorytmu mapowania opisanego w publikacji Pickard 2015. W przypadku stanu po przeszczepieniu, ze względu na brak wystarczających danych z badania STELLAR oraz brak innych danych literaturowych (z uwagi na rzadkość zdarzenia) założono, że użyteczność będzie jednakowa jak dla stanu WHO FC I.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd użyteczności, aby zidentyfikować inne prace uwzględniające użyteczności dla przedstawionych stanów zdrowia (por. rozdz. 9). Z wykorzystaniem zidentyfikowanej publikacji sparametryzowano zestaw stanów zdrowia wykorzystany w analizie wrażliwości.

Tab. 9. Zestawy użyteczności wykorzystane w analizie

Stan zdrowia	Użyteczność	Rozkład (SE)	Źródło
Analiza podstawowa			
WHO FC I	■	■	STELLAR, polski <i>value set</i> Golicki 2019
WHO FC II	■	■	STELLAR, polski <i>value set</i> Golicki 2019
WHO FC III	■	■	STELLAR, polski <i>value set</i> Golicki 2019
WHO FC IV	■	■	STELLAR, polski <i>value set</i> Golicki 2019
Etap po przeszczepieniu	■	■	Założenie (jak w stanie WHO FC I)
Scenariusz analizy wrażliwości			
WHO FC I	0,823	Beta (0,191)	Założenie o jednakowej użyteczności, jak w populacji ogólnej (pacjenci w tej klasie nie mają w zasadzie objawów), Hernandez Alava 2018

Stan zdrowia	Użyteczność	Rozkład (SE)	Źródło
WHO FC II	0,813	Beta (0,163)	Przegląd użyteczności, Nafees 2023
WHO FC III	0,590	Beta (0,343)	Przegląd użyteczności, Nafees 2023
WHO FC IV	0,281	Beta (0,463)	Przegląd użyteczności, Nafees 2023
Etap po przeszczepieniu	0,823	Beta (0,191)	Założenie (jak w stanie WHO FC I)

FC – klasa funkcjonalna; SE – błąd standardowy; WHO – *World Health Organization*.

2.3.3.2 Dekrement użyteczności

Dekrementy użyteczności są wynikiem negatywnego wpływu stanu zdrowia lub procedur zdrowotnych na jakość życia pacjenta. W modelu uwzględniono użyteczności związane z innym niż doustne podaniem leku (tj. inhalacja, podanie podskórne, podanie domięśniowe) oraz ze zdarzeniami klinicznymi (tj. hospitalizacja związana z PAH, przeszczepienie płuca/serca). Wykorzystane dekrementy użyteczności zestawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie

Stan zdrowia	Użyteczność	Rozkład (SE)	Źródło
Dekrement użyteczności (roczny) zależny od drogi podania			
Iniekcja i.v.	0,00	Normalny (0,00)	Założenie*
Iniekcja s.c.	0,00	Normalny (0,00)	Założenie
Infuzja i.v.	0,31	Normalny (0,06)	Davies 2018
infuzja s.c.	0,31	Normalny (0,06)	Założenie*
Inhalacja	0,00	Normalny (0,00)	Założenie**
Podanie doustne	0,00	Normalny (0,00)	Założenie**
Dekrement użyteczności (na pojedyncze zdarzenie)			
Hospitalizacja PAH	0,105	Normalny (0,021)	Di Tanna 2020
Przeszczepienie płuca/serca	0,105	Normalny (0,021)	Założenie***

*Założono jednakowy dekrement infuzji i.v. i s.c.;

**Przyjęto, że podanie doustne nie prowadzi do zmniejszenia jakości życia pacjenta;

***Przyjęto jednakowy, jak dekrement dla hospitalizacji, ze względu na brak danych w badaniu STELLAR oraz innych literaturowych;

FC – klasa funkcjonalna; i.v. – podanie dożylne; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; sc – podanie podskórne; SE – błąd standardowy średniej; WHO – *World Health Organization*.

2.3.4 Koszty

W celu przedstawienia całkowitych kosztów leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, otrzymujących terapie dwu- lub trzylekowe, z perspektywy płatnika publicznego w niniejszej analizie oprócz kosztów wnioskowanego leku oraz kosztów leków w ramach terapii podstawowej uwzględniono koszty podania leków w ramach programu lekowego, koszty hospitalizacji, koszty standardowej opieki (w ramach której uwzględniano koszty wizyt kontrolnych, diagnostyki i monitorowania, wizyt ambulatoryjnych oraz tlenoterapii – koszty ponoszone w ramach programu lekowego oraz dodatkowe, nieuwzględnione w programie lekowym) oraz koszty opieki terminalnej.

2.3.5 Koszty sotaterceptu

Koszty sotaterceptu zostały przedstawione w rozdz. 1.7.

2.3.6 Koszty pozostałych leków (terapia podstawowa)

W ramach terapii podstawowej (BGT, ang. *background therapy*) uwzględniono wszystkie leki objęte programem lekowym B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” stosowane w populacji osób dorosłych w II rzucie leczenia PAH. Koszty leków wyznaczono tylko z perspektywy płatnika publicznego, gdyż w związku z refundacją w ramach programu lekowego, są one dostępne dla pacjentów bezpłatnie. Zdecydowano uwzględnić jedynie koszt rzeczywisty dla płatnika, jako wersję konserwatywną, szczególnie w wariantcie bez RSS, jednocześnie odstępując z wykorzystania kosztów publikowanych w Obwieszczeniu o refundacji.

Dla bosentanu, sildenafilu oraz treprostinilu średnią cenę za 1 mg przyjęto na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [Komunikat DGL]. W przypadku pozostałych leków jednostkowy koszt wyznaczono w oparciu o sumy kwot refundacji [Raport refundacyjny 2025] i liczbę rozliczonych jednostek w 2024 roku [Uchwała Rady NFZ]. Dokładne oszacowanie przedstawiono w rozdz. 6. Wykorzystanie wyżej wymienionych źródeł do oszacowania średnich cen substancji za 1 mg pozwoliło uwzględnić w analizie istniejące instrumenty dzielenia ryzyka. W Tab. 11 zebrano wyznaczone średnie ceny leków.

Tab. 11. Średnia cena za 1 mg leków uwzględnionych w ramach terapii podstawowej

Nazwa substancji	Średnia cena za 1 mg, perspektywa płatnika publicznego, PLN	Źródło
Bosentan	0,07	Komunikat DGL
Macitentan	19,23	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Sildenafil	0,02	Komunikat DGL
Riociguat	37,42	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Epoprostenol	174,26	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Treprostinil	172,21	Komunikat DGL
Iloprost	3011,99	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Seleksypag	218,52	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ

Koszt leku był składową ceny za 1 mg leku, średniej przyjmowanej dawki oraz częstości podania. Dane dotyczące dawkowania leków wykorzystanych w terapii podstawowej przyjęto na podstawie danych zawartych w poszczególnych dokumentach ChPL oraz odnalezionych Wytycznych. Informacje na ten temat przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Dane dotyczące dawkowania poszczególnych leków uwzględnione w analizie

Nazwa substancji	Dawka*	Źródło	Liczba mg w podaniu	Liczba dawek w opakowaniu	Koszt za podanie, PLN
Bosentan	125 mg 2 razy dziennie	ChPL Trecleer ESC/ERS 2022	125,0 mg	56	494,54
Macitentan	12 mg 1 raz dziennie	ChPL Opsumit ESC/ERS 2022	10,0 mg	30	5 768,19
Sildenafil	20 mg 3 razy dziennie	ChPL Reviato ESC/ERS 2022	20,0 mg	90	36,75
Riociguat	2,5 mg 3 razy dziennie	ChPL Adempas ESC/ERS 2022	2,5 mg	42	3 929,08
Epoprostenol	2 ng/kg/min	ChPL Flolan CADTH Seleksypag	1,5 mg	1	261,39
Treprostinil i.v.	1,25 ng/kg/min	ChPL Remodulin CADTH Seleksypag	50,0 mg	1	8 610,54
Treprostinil s.c.	1,25 ng/kg/min	ChPL Remodulin CADTH Seleksypag	50,0 mg	1	8 610,54
Iloprost	5 mcg 6-9 razy dziennie	ChPL Ventavis	0,02 mg	1	60,24
Seleksypag	1,6 mg 2 razy dziennie	ChPL Uptra ESC/ERS 2022	1,6 mg	60	20 977,50

* Informacja dotycząca dawkowania uwzględnia dawkę docelową.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; PL - złoty polski i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnice;

W modelu przyjęto, że pacjent otrzymuje leczenie kierunkowe przez cały czas po włączeniu do modelu. Zakończenie terapii następuje jedynie w przypadku przejścia przeszczepienia serca/płuca lub zgonu pacjenta.

Założono, że u części pacjentów po włączeniu do modelu nastąpi intensyfikacja lub deintensyfikacja leczenia (intensyfikacja polegała na włączeniu nowego leku, natomiast deintensyfikacja na wstrzymaniu stosowania niektórych leków), w zależności od ich klasy WHO FC w danym roku. Tym samym założono, że na poziomie populacji prawdopodobieństwo intensyfikacji leczenia będzie większe u pacjentów z wyższym stopniem WHO FC (większa nasilenie objawów choroby), podczas gdy u pacjentów z niższym statusem WHO FC prawdopodobieństwo wystąpienia deintensyfikacji będzie większe.

Założono, że (de)intensyfikacja leczenia nastąpi po 1 roku od wejścia do modelu, przy czym w analizach scenariuszy zbadano alternatywne okresy. Ponadto założono, że w scenariuszu podstawowym sotatercept będzie miał zarówno bezpośredni, jak i pośredni wpływ na leczenie, ograniczając intensyfikację stosowania dożylnych prostacyklin (PCA, ang. *prostacyclin analogue*). W szczególności jakakolwiek przewidywana długoterminowa różnica w stosowaniu dożylnych PCA pomiędzy ramionami leczenia będzie wynikać (1) pośrednio z jakiegokolwiek różnicy w szacowanej proporcji pacjentów przebywających w każdym stanie zdrowia WHO FC oraz (2) bezpośrednio z obserwowanego efektu leczenia w badaniu STELLAR.

Struktura terapii podstawowej była szacowana na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Pytania oraz poszczególne odpowiedzi każdego z ekspertów, otrzymane w ankiecie przedstawiono w dokumencie BIA Winrevair 2025. W rozdz. 7 pokazano, w jaki sposób, na podstawie odpowiedzi ekspertów, szacowano strukturę terapii, wykorzystaną w niniejszej analizie.

W Tab. 13 przedstawiono strukturę pacjentów otrzymujących dany lek w ramach terapii podstawowej oraz względną zmianę terapii w zależności od stopnia zaawansowania klasy WHO FC.

Tab. 13. Struktura stosowania poszczególnych leków – scenariusz podstawowy

Lek	Terapia podstawowa	Zmiana w odniesieniu do struktury podstawowej po roku od wejścia do modelu			
		WHO FC I	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC I
Bosentan	■	0%	0%	0%	0%
Macitentan	■	0%	0%	0%	26%
Sildenafil	■	0%	0%	0%	26%
Riociguat	■	0%	0%	0%	-22%
Epoprostenol	■	-90%	0%	0%	41%
Treprostinil i.v.	■	-90%	0%	0%	58%
Treprostinil s.c.	■	-90%	0%	0%	58%
Iloprost	■	-90%	0%	0%	114%
Seleksypag	■	-90%	0%	0%	114%

Lek	Terapia podstawowa	Zmiana w odniesieniu do struktury podstawowej po roku od wejścia do modelu			
		WHO FC I	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC I
Źródło	Ankieta ekspertów por. rozdz. 7	Obliczenia na podstawie Pizzicato 2022			

FC – klasa funkcjonalna; i.v. – podanie dożylnie; s.c. – podanie podskórne; SE – przedział ufności; WHO – *World Health Organization*.

Przyjęte wartości testowano również w ramach analizy wrażliwości por. Tab. 14.

Tab. 14. Struktura stosowania poszczególnych leków – analiza wrażliwości

Lek	Terapia podstawowa	Zmiana w odniesieniu do struktury podstawowej po roku od wejścia do modelu			
		WHO FC I	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC I
Bosentan					
Macitentan					
Sildenafil					
Riociguat					
Epoprostenol					
Treprostinil i.v.					
Treprostinil s.c.					
Iloprost					
Seleksypag					
Źródło	Ankieta ekspertów, por. rozdz. 7	Obliczenia na podstawie: Ankieta ekspertów, baza BNP-PL			

FC – klasa funkcjonalna; i.v. – podanie dożylnie; s.c. – podanie podskórne; SE – przedział ufności; WHO – *World Health Organization*.

W ramach osobnego scenariusza analizy wrażliwości przeprowadzono również porównanie osobne dla pacjentów przyjmujących terapię dwulekową (por. Tab. 15) oraz terapię trójlekową (por. Tab. 16).

Tab. 15. Struktura stosowania poszczególnych leków – terapia dwulekowa

Lek	Terapia podstawowa	Zmiana w odniesieniu do struktury podstawowej po roku od wejścia do modelu			
		WHO FC I	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC IV
Bosentan		0%	0%	0%	0%
Macitentan		0%	0%	0%	13%
Sildenafil		0%	0%	0%	-17%
Riociguat		0%	0%	0%	41%
Epoprostenol		-90%	0%	0%	58%
Treprostinil i.v.		-90%	0%	0%	58%
Treprostinil s.c.		-90%	0%	0%	58%
Iloprost		-90%	0%	0%	114%

Lek	Terapia podstawowa	Zmiana w odniesieniu do struktury podstawowej po roku od wejścia do modelu			
		WHO FC I	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC IV
Seleksypag		-90%	0%	0%	114%
Źródło	Ankieta ekspertów, por. rozdz. 7	Obliczenia na podstawie Pizzicato 2022			

FC – klasa funkcjonalna; i.v. – podanie dożylnie; s.c. – podanie podskórne; SE – przedział ufności; WHO – *World Health Organization*.

Tab. 16. Struktura stosowania poszczególnych leków – terapia trzylekowa

Lek	Terapia podstawowa	Zmiana w odniesieniu do struktury podstawowej po roku od wejścia do modelu			
		WHO FC I	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC I
Bosentan		0%	0%	0%	0%
Macitentan		0%	0%	0%	13%
Sildenafil		0%	0%	0%	-17%
Riociguat		0%	0%	0%	41%
Epoprostenol		-90%	0%	0%	58%
Treprostinil i.v.		-90%	0%	0%	58%
Treprostinil s.c.		-90%	0%	0%	58%
Iloprost		-90%	0%	0%	114%
Seleksypag		-90%	0%	0%	114%
Źródło	Ankieta ekspertów, por. rozdz. 7	Obliczenia na podstawie Pizzicato 2022			

FC – klasa funkcjonalna; i.v. – podanie dożylnie; s.c. – podanie podskórne; SE – przedział ufności; WHO – *World Health Organization*.

2.3.7 Koszty podania leków

W analizie uwzględniono koszty podania epoprostenolu, treprostinilu oraz sotaterceptu, dla których założono, że rozpoczęcie leczenia będzie wymagać hospitalizacji.

W przypadku podawanego dożylnie epoprostenolu przyjęto, że liczba dni hospitalizacji związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki wynosić będzie 6,23 (średnia wartość liczby dni hospitalizacji związanych z rozpoczęciem terapii na podstawie różnych źródeł, AE Uptravi). Ponadto terapia epoprostenolem wymaga założenia w warunkach szpitalnych cewnika permanentnego Hickmana. Założono, że wymiana cewnika Hickmana następuje raz w roku i jest rozliczana w ramach świadczenia wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z wytworzeniem tunelu podskórnego przeznaczonego do użytku długoterminowego z hospitalizacją. Z analiz HTA dla Uptravi [AE Uptravi/AWA Uptravi] wynika, że sam cewnik jest dostarczany przez firmę farmaceutyczną za darmo, tak też założono w tym przypadku.

Treprostinil może być podawany w ciągłej infuzji dożylnej (i.v., łac. *in venam*) lub podskórnej (s.c., ang. *subcutaneous injection*). Przyjęto, że rozpoczęcie leczenia treprostinilem będzie

wymagało jednodniowej hospitalizacji [AE Uptravi/AWA Uptravi]. W przypadku podania dożylnego, będzie to związane z założeniem cewnika Hickmana i przeszkoleniem pacjentów, co rozliczane będzie w ramach świadczenia wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z wytworzeniem tunelu podskórnego przeznaczonego do użytku długoterminowego z hospitalizacją. Natomiast rozpoczęcie terapii z podaniem podskórnym rozliczane będzie w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego.

Sotatercept podawany jest w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym. Założono, że rozpoczęcie terapii wymagać będzie jednodniowej hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego w celu przeszkolenia pacjentów.

Wg ChPL dla sotaterceptu, przy pierwszych podaniach leku przeprowadzana jest morfologia. Przyjęto, że ten koszt będzie rozliczany w ramach diagnostyki pacjentów objętych programem lekowym.

W przypadku terapii podawanych w ciągłej infuzji dożylniej na podstawie AE Uptravi oraz AWA Uptravi przyjęto, że pompy infuzyjne dostarczane są przez dystrybutora, w związku z czym ich koszty nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Wycenę punktową każdego z uwzględnionych świadczeń przemnożono przez odpowiedni współczynnik korygujący. W przypadku procedury „Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z wytworzeniem tunelu podskórnego przeznaczonego do użytku długoterminowego z hospitalizacją (5.52.01.0001423)” wykorzystano współczynnik korygujący dotyczący hospitalizacji na podstawie Zarządzenia 100/2024 ZLC. W przypadku procedury „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego (5.08.07.000001)” wykorzystano współczynnik szacowany z wykorzystaniem danych z Informatora Świadczeń (średnia z wszystkich województw – por. rozdz. 11).

W Tab. 17 i Tab. 18 zebrano koszty jednostkowe świadczeń oraz koszty całkowite hospitalizacji związanej z podaniem leków.

Tab. 17. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z podaniem leków

Nazwa i kod świadczenia	Wycena punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Źródło	Koszt jednostkowy, PLN
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z wytworzeniem tunelu podskórnego przeznaczonego do użytku długoterminowego z hospitalizacją (5.52.01.0001423)	1 352,00	1,78	37/2024/DSOZ; 100/2024 ZLC	2406,56
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego (5.08.07.000001)	486,72	1,77	29/2025/DGL; Informator Świadczeń JGP	861,49

Tab. 18. Koszt całkowity hospitalizacji związany z podaniem leków

Kategoria kosztu	Liczba dni hospitalizacji	Koszt jednostkowy, PLN	Koszt całkowity, PLN	Częstotliwość
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: epoprostenol	5,23*	861,49	3 644,12	W pierwszym roku leczenia, przy rozpoczęciu terapii
Hospitalizacja związana z implantacją cewnika permanentnego: epoprostenol	1 (2 dni - pierwszy rok)	2 406,56	2 406,56	Raz w roku (dwa razy w ciągu pierwszego roku)
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: treprostinil (podanie dożylne)	1	2 406,56	2 406,56	W pierwszym roku leczenia, przy rozpoczęciu terapii
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: treprostinil (podanie podskórne)	1	861,49	861,49	W pierwszym roku leczenia, przy rozpoczęciu terapii
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: sotatercept	1	861,49	861,49	W pierwszym roku leczenia, przy rozpoczęciu terapii

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

Źródła: AE Velettri, AE Uptravi

2.3.8 Koszty podstawowej opieki

Podstawowa opieka obejmuje opiekę nad pacjentami z PAH w uzupełnieniu do aktywnego leczenia. Przyjęto, że będą ją stanowić:

- wizyty kontrolne,
- diagnostyka i monitorowanie w ramach programu lekowego,
- wizyty ambulatoryjne w nagłych przypadkach,
- tlenoterapia w warunkach domowych.

Koszty rutynowej opieki nalicza się w modelu tak długo, jak pacjenci pozostają przy życiu, a ich wysokość zależy od stanu zdrowia (klasy WHO FC). Założono, że pogorszenie WHO FC będzie związane ze zwiększonym wykorzystaniem różnych procedur w ramach opieki podstawowej, a poprawa WHO FC będzie zmniejszać jej wykorzystanie.

Koszt wizyt kontrolnych został oszacowany na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego [29/2025/DGL] (por. Tab. 19). Częstotliwość wizyt przyjęto raz na trzy miesiące zgodnie z zapisami programu lekowego oraz europejskimi wytycznymi klinicznymi

[ESC/ERS 2022], według których wizyty takie powinny odbywać się co 3-6 miesięcy u pacjentów stabilnych (por. Tab. 20).

Koszt diagnostyki w ramach programu lekowego ustalono na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [29/2025/DGL] (por. Tab. 19). Koszt diagnostyki wyznaczany jest jako ryczałt roczny, który może być dzielony na mniejsze okresy, tak aby suma wszystkich części nie przekroczyła całkowitej wielkości ryczałtu rocznego (por. Tab. 20).

Przyjęto, że wizyty ambulatoryjne w nagłych przypadkach rozliczane będą jako przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [29/2025/DGL] (por. Tab. 19). Koszt wizyt ambulatoryjnych w nagłych przypadkach zróżnicowano między poszczególnymi klasami WHO FC w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów przedstawione w publikacji Zozaya 2022 (por. Tab. 20).

Tlenoterapię w warunkach domowych wyceniono na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [10/2025/DSOZ] (por. Tab. 19). Nie odnaleziono wiarygodnych informacji dotyczących odsetków pacjentów stosujących tlenoterapię w Polsce, dlatego w analizie posłużono się danymi z publikacji Zozaya 2022 odnoszącej się do warunków hiszpańskich. Przyjęto, że tlenoterapia będzie stosowana codziennie u tych pacjentów, którzy jej potrzebują (por. Tab. 20).

Wycenę punktową każdego z uwzględnionych świadczeń przemnożono przez odpowiedni współczynnik korygujący. W przypadku procedury „Tlenoterapia w warunkach domowych (5.10.00.0000006)” wykorzystano współczynnik korygujący dotyczący procedur przeprowadzanych w warunkach domowych na podstawie Zarządzenia 100/2024 ZLC. W przypadku procedur związanych z wykonaniem programu lekowego wykorzystano współczynnik szacowany z wykorzystaniem danych z Informatora Świadczeń (średnia z wszystkich województw – por. rozdz. 11).

Tab. 19. Koszt jednostkowy świadczeń w ramach standardowej opieki

Kategoria kosztu	Nazwa i kod świadczenia	Wycena punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Źródło	Koszt jednostkowy, PLN
Wizyty kontrolne	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,77	29/2025/DGL; Informator o umowach NFZ	191,44
Diagnostyka w ramach programu lekowego	Diagnostyka w programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (5.08.08.0000038)	5 840,64	1,77		10 337,93
Wizyty ambulatoryjne w	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	486,72	1,77		861,49

Kategoria kosztu	Nazwa i kod świadczenia	Wycena punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Źródło	Koszt jednostkowy, PLN
nagłych przypadkach	związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)				
Tlenoterapia w warunkach domowych	Tlenoterapia w warunkach domowych (5.10.00.0000006)	11,49	1,01	10/2025/DS OZ; 100/2024 ZLC	11,60

Tab. 20. Roczny koszt świadczeń w ramach standardowej opieki

Kategoria	Koszt jednostkowy, PLN	Roczne zużycie zasobów	Roczny koszt, PLN
Wizyty kontrolne	191,44	4	765,77
Diagnostyka w ramach programu lekowego	10 337,93	1	10 337,93
Wizyty ambulatoryjne w nagłych przypadkach: WHO FC I i II	861,49	3,50	3 015,23
Wizyty ambulatoryjne w nagłych przypadkach: WHO FC III		3,60	3 101,38
Wizyty ambulatoryjne w nagłych przypadkach: WHO FC IV		7,20	6 202,76
Tlenoterapia w warunkach domowych: WHO FC I i II	11,60 (osobodzień terapii)	22% pacjentów	931,87*
Tlenoterapia w warunkach domowych: WHO FC III		58% pacjentów	2 456,76*
Tlenoterapia w warunkach domowych: WHO FC IV		67% pacjentów	2 837,98*
Źródło	por. Tab. 20	Zozoya 2022	Oszacowanie

* Przyjęto, że tlenoterapia będzie stosowana codziennie u tych pacjentów, którzy jej potrzebują.

FC – klasa funkcjonalna; WHO – World Health Organization.

W Tab. 21 zebrano całkowite roczne koszty standardowej opieki z podziałem na klasy WHO FC. W publikacji źródłowej Zozoya 2022 zużycie zasobów zostało pokazane łącznie dla klas WHO FC I i II. W związku z tym, założono, że koszty w klasie I i II są takie same.

Tab. 21. Roczny koszt standardowej opieki z podziałem na klasy WHO FC

Kategoria	WHO FC I	WHO FC II	WHO FC III	WHO FC IV
Wizyty kontrolne	765,77	765,77	765,77	765,77
Diagnostyka w ramach programu lekowego	10 337,93	10 337,93	10 337,93	10 337,93
Wizyty ambulatoryjne w nagłych przypadkach	3 015,23	3 015,23	3 101,38	6 202,76
Tlenoterapia w warunkach domowych	931,87	931,87	2 456,76	2 837,98
Suma	15 050,81	15 050,81	16 661,84	20 114,44

WHO FC – klasa czynnościowa WHO.

2.3.9 Koszty hospitalizacji i przeszczepienia płuca

Pacjenci z TNP często wymagają hospitalizacji, a ci, u których pomimo maksymalnej farmakoterapii doszło do pogorszenia stanu klinicznego, mogą wymagać przeszczepienia płuc jako końcowej opcji terapeutycznej.

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia zdarzenia, które będzie wymagało hospitalizacji, świadczenie to zostanie rozliczone w ramach grupy JGP D53 Nadciśnienie płucne. Przeszczepienie płuca zostanie natomiast rozliczone w ramach świadczenia „wariant 1 - przeszczepienie jednego płuca, obejmuje leczenie pacjenta w okresie pooperacyjnym do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia”.

Wycenę punktową każdego z uwzględnionych świadczeń przemnożono przez odpowiedni współczynnik korygujący. Wykorzystano współczynnik korygujący dotyczący hospitalizacji na podstawie Zarządzenia 100/2024 ZLC.

Koszty ww. świadczeń zebrano w Tab. 22.

Tab. 22. Koszt hospitalizacji i przeszczepienia płuca

Kategoria kosztu	Nazwa i kod świadczenia	Wycena punktowa	Współczynnik korygujący, PLN	Źródło	Koszt jednostkowy, PLN
Hospitalizacja	Hospitalizacja (D53 Nadciśnienie płucne; 5.51.01.0004053) (5.08.07.0000003)	5 551,00	1,78	120/2024/DSOZ; 100/2024 ZLC	9 880,78
Przeszczepienie płuca	wariant 1 - przeszczepienie jednego płuca, obejmuje leczenie pacjenta w okresie pooperacyjnym do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia (5.54.01.0000017)	204 638,00	1,78	37/2024/DSOZ; 100/2024 ZLC	364 255,64

2.3.10 Koszty opieki terminalnej

Koszty leczenia zwykle znacznie wzrastają w ostatnich miesiącach życia pacjentów. W analizie założono, że będą je stanowić przede wszystkim koszty opieki terminalnej. Jako koszt opieki terminalnej przyjęto koszt pobytu pacjenta w szpitalu, hospicjum lub hospicjum domowym w ciągu ostatnich 14 dni. Wagę punktową świadczenia przyjęto z rozporządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (por. Tab. 23) [54/2024/DSOZ].

Tab. 23. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Źródło
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,19*	54/2024/DSOZ
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08#	54/2024/DSOZ

*Taryfa z produktu rozliczeniowego 5.15.00.0000146 (osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym)

#Taryfa z produktu rozliczeniowego 5.15.00.0000149 (osobodzień w hospicjum domowym)

Na podstawie danych z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ wyceniono punkt rozliczeniowy w ramach opieki terminalnej (por. Tab. 24) [NFZ IOU].

Tab. 24. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Źródło
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	110,5	NFZ IOU
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	108,67	NFZ IOU

Koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym wyliczono jako iloczyn wagi punktowej/taryfy oraz wyceny punktu rozliczeniowego z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ. W analizie przyjęto koszt ostatnich 14 dni życia pacjenta.

Koszt opieki terminalnej wyznaczono jako średnią ważoną kosztu ostatnich 14 dni opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym, jako wagi przyjęto liczby osobodni rozliczonych dla tych świadczeń przez NFZ w 2023 roku [Uchwała Rady NFZ] (por. Tab. 25.). Koszt opieki terminalnej naliczany jest w momencie zgonu pacjenta. Całość kosztów ponosi płatnik publiczny.

Tab. 25. Koszt opieki terminalnej

Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Koszt ostatnich 14 dni [PLN]	Liczba osobodni rozliczonych w 2023 r.
Opieka terminalna – w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,19	110,5	794,50	11 122,93	1 447 919,00

Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego / Taryfa	Cena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt osobodnia [PLN]	Koszt ostatnich 14 dni [PLN]	Liczba osobodni rozliczonych w 2023 r.
Opieka terminalna – hospicjum domowe	1,08	108,67	117,3636	1 643,09	4 585 806,00
Średni koszt					3 917,98

2.4 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym (por. Tab. 26).

Tab. 26. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Charakterystyka populacji		
Kobiety, n (%)	256 (79,3)	STELLAR
Średni wiek, lata	53,8 (SD=17,9)	Kopeć 2020
Masa ciała, kg	70,1 kg (SE=1,1)	STELLAR
Rozkład klas WHO FC		
WHO FC I	0,0%	Kopeć 2020
WHO FC II	51,5%	
WHO FC III	48,5%	
WHO FC IV	0,0%	
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi klasami WHO FC		

Przejście	Sotatercept + terapia podstawowa				Terapia podstawowa				STELLAR
Przejście z FC I* do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV	
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■	
Przejście z FC II do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV	
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■	
Przejście z FC III do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV	
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■	
Przejście z FC IV* do:	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV	
Tydzień 0 i 3	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 3 i 12	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 12 i 24	■	■	■	■	■	■	■	■	
Tydzień 24+**	■	■	■	■	■	■	■	■	

*Ze względu na niewielką liczbę pacjentów w grupach FC I i FC IV, dane łączne dla obu ramion były wykorzystane do parametryzacji ramienia komparatora (terapii podstawowej);

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
**Obserwowane w badaniu STELLAR prawdopodobieństwa przejść pomiędzy tygodniem 12. a 24. były wykorzystane do parametryzacji horyzontu po 24. tygodniu.		
Prawdopodobieństwa związane z przeszczepem płuca/serca		
Prawdopodobieństwo przeszczepu serca/płuca w ciągu 12 tyg. cyklu, WHO FC I	0,00%	Założenie
Prawdopodobieństwo przeszczepu serca/płuca w ciągu 12 tyg. cyklu, WHO FC II	0,00%	Założenie
Prawdopodobieństwo przeszczepu serca/płuca w ciągu 12 tyg. cyklu, WHO FC III		COMPERA
Prawdopodobieństwo przeszczepu serca/płuca w ciągu 12 tyg. cyklu, WHO FC IV		COMPERA
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepie płuca w ciągu 12 tyg. cyklu	2,8% (Beta, 0,6%)	Bernstein 2018
Użyteczności		
WHO FC I		STELLAR, Polski <i>value set</i> Golicki 2019
WHO FC II		STELLAR, Polski <i>value set</i> Golicki 2019
WHO FC III		STELLAR, Polski <i>value set</i> Golicki 2019
WHO FC IV		STELLAR, Polski <i>value set</i> Golicki 2019
Etap po przeszczepie		Założenie
Dekrementy użyteczności		
Dekrement użyteczności (roczny) zależny od drogi podania		
Iniekcja i.v.	0,00	Założenie
Iniekcja s.c.	0,00	Założenie
Infuzja i.v.	0,31	Davies 2018
Infuzja s.c.	0,31	Założenie
Inhalacja	0,00	Założenie
Podanie doustne	0,00	Założenie
Dekrement użyteczności (na pojedyncze zdarzenie)		

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Hospitalizacja PAH	0,105	Di Tanna 2020
Przeszczep płuca/serca	0,105	Założenie
Koszty sotaterceptu, bez RSS		
Winrevair® 45 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		Informacja zamawiającego
Winrevair® 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		
Winrevair® 90 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		
Winrevair® 120 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		
Koszty sotaterceptu, z RSS		
Winrevair® 45 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		Informacja zamawiającego
Winrevair® 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		
Winrevair® 90 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		
Winrevair® 120 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		
Koszty pozostałych leków – średnia cena za 1 mg		
Bosentan	0,07 PLN	Komunikat DGL
Macitentan	19,23 PLN	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Sildenafil	0,02 PLN	Komunikat DGL
Riociguat	37,42 PLN	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Epoprostenol	174,26 PLN	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Treprostinil	172,21 PLN	Komunikat DGL
Iloprost	3011,99 PLN	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Seleksypag	218,52 PLN	Raport refundacyjny 2025, Uchwała Rady NFZ
Struktura stosowania poszczególnych leków		

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Podstawowa	Bosentan		Ankieta ekspertów, por. rozdz. 7
	Macitentan		
	Sildenafil		
	Riociguat		
	Epoprostenol		
	Treprostinil i.v.		
	Treprostinil s.c.		
	Iloprost		
	Seleksypag		
Zmiana w odniesieniu do struktury bazowej, WHO FC I	Bosentan	0%	Założenie na podstawie Pizzicato 2022
	Macitentan	0%	
	Sildenafil	0%	
	Riociguat	0%	
	Epoprostenol	-90%	
	Treprostinil i.v.	-90%	
	Treprostinil s.c.	-90%	
	Iloprost	-90%	
	Seleksypag	-90%	
Zmiana w odniesieniu do struktury bazowej, WHO FC II, III	Bosentan	0%	Założenie na podstawie Pizzicato 2022
	Macitentan	0%	
	Sildenafil	0%	
	Riociguat	0%	
	Epoprostenol	0%	
	Treprostinil i.v.	0%	
	Treprostinil s.c.	0%	
	Iloprost	0%	
	Seleksypag	0%	
Zmiana w odniesieniu do struktury bazowej, WHO FC IV	Bosentan	0%	Założenie na podstawie Pizzicato 2022
	Macitentan	26%	
	Sildenafil	26%	
	Riociguat	-22%	
	Epoprostenol	41%	
	Treprostinil i.v.	58%	
	Treprostinil s.c.	58%	
	Iloprost	114%	
	Seleksypag	114%	
Koszty podania leków			
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: epoprostenol	3 644,12 PLN		

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Hospitalizacja związana z implantacją cewnika permanentnego: epoprostenol	2 406,56 PLN	Oszacowanie na podstawie AE Up-travi 120/2024/DSOZ, Zarządzenia 100/20243 ZLC, Informatora Świadczeń
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: treprostinil (podanie dożylne)	2 406,56 PLN	
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: treprostinil (podanie podskórne)	861,49 PLN	
Hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia: sotatercept	861,49 PLN	
Koszty podstawowej opieki		
WHO FC I	15 050,81 PLN	Oszacowanie, por. rozdz. 2.3.8
WHO FC II	15 050,81 PLN	
WHO FC III	16 661,84 PLN	
WHO FC IV	20 144,44 PLN	
Koszt pozostałych świadczeń		
Hospitalizacja	9 880,78 PLN	120/2024/DSOZ; 100/2024 ZLC
Przeszczepienie płuca	364 255,64 PLN	37/2024/DSOZ; 100/2024 ZLC
Średni koszt opieki terminalnej	3 917,98 PLN	Oszacowanie

CHB – cena hurtowa brutto; i.v. – podanie dożylnie; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; s.c. – podanie podskórne; WHO FC – klasa czynnościowa WHO.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu zmian kluczowych parametrów modelu na jego wyniki. Scenariuszowa analiza wrażliwości obejmuje testowanie takich parametrów jak horyzont czasowy czy stopy dyskontowania. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Scenariusz A1	Horyzont analizy	30 lat	15 lat
Scenariusz A2	Horyzont analizy	30 lat	40 lat
Scenariusz B	Stopa dyskontowania	koszty: 5%; efekty: 3,5%	koszty: 0%; efekty: 0%
Scenariusz C1	Średni wiek	53,8 (Kopeć 2020)	47,9 (STELLAR)
Scenariusz C2	Średni wiek	53,8 (Kopeć 2020)	62,7 (BNP PL 2023)
Scenariusz D	Struktura klas WHO FC	WHO FC I: 0,0% WHO FC II: 51,5%	WHO FC I: 0,0% WHO FC II: 48,6%

Scenariusz	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
		WHO FC III: 48,5% WHO FC IV: 0,0% Kopeć 2020	WHO FC III: 51,4% WHO FC IV: 0,0% STELLAR
Scenariusz E	Funkcja parametryczna krzywej przeżycia dla śmiertelności całkowitej	Funkcja Gamma	Funkcja Weibulla
Scenariusz F	Zmiana wykorzystania leków po 52. tygodniu	por. rozdz. 2.3.6	por. rozdz. 2.3.6
Scenariusz G	Zmiana użyteczności	 Etap po przeszczepie:  STELLAR, Polski value set Golicki 2019	WHO FC I: 0,823 WHO FC II: 0,813 WHO FC III: 0,590 WHO FC IV: 0,281 Etap po przeszczepie: 0,823 Przegląd użyteczności, Nafees 2023
Scenariusz H1	Rozdział populacji pacjentów	Łączne wyniki dla populacji przyjmującej terapię dwu- lub trzy-lekową	Populacja pacjentów przyjmujących jedynie terapię dwulekową
Scenariusz H2			Populacja pacjentów przyjmujących jedynie terapię trzylekową

PLN – nowy polski złoty; WHO FC – klasa czynnościowa WHO.

2.5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*) przeprowadzono, aby zbadać parametry o największym wpływie na wyniki modelu. W ramach analizy zmieniano pojedynczy czynnik, sprawdzając w jaki sposób będzie wpływał na wyniki analizy. W przypadku każdego parametru badano najniższą oraz najwyższą możliwą wartość w ramach 95% przedziału ufności. W ten sposób badano odporność modelu na parametryzację poszczególnych czynników.

Wyniki DSA są pokazane na diagramach typu tornado, gdzie analizy z uwzględnieniem najbardziej wpływającego na wyniki czynnika są przedstawione na górze, niżej stopniowo przedstawione są wyniki analiz dla mniej istotnych parametrów. W niniejszej analizie przedstawiono wykres dla wyniku ICUR – inkrementalnego kosztu na 1 jednostkę QALY.

2.5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie, wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano wartości wy-

nikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano empiryczny rozkład prawdopodobieństwa wartości wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych. Przeprowadzono PSA w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 takich symulacji ukazujących rozkład empiryczny ICUR (za wytycznymi *ICER's Reference Case for Economic Evaluations* 2020).

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR, tj. 217 641 PLN/QALY).

2.6 Walidacja modelu

2.6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację w celu upewnienia się, że obliczenia matematyczne zostały wykonane poprawnie i są zgodne ze specyfikacjami modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej modelu oceniono:

- Zgodność przyjętej struktury klas WHO FC w czasie z obserwowanymi w badaniu STELLAR: zestawiono wartości bezpośrednio obserwowane dla poszczególnych ramion terapii oraz wyniki, które szacowano z wykorzystaniem ryzyka względnego – dla jednego z ramion terapii (RR, ang. *relative risk*). Wyniki te zestawiono z obserwowanymi danymi w badaniu STELLAR, por Tab. 28.

Tab. 28. Walidacja wewnętrzna: Porównanie prognozowanych vs obserwowana struktura pacjentów w poszczególnych grupach WHO FC

Parametr	Dystrybucja pacjentów							
	Sotatercept + terapia podstawowa				Terapia podstawowa			
	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV
Prognozowana								
Tydzień 0	0,0%	48,6%	51,4%	0,0%	0,0%	48,6%	51,4%	0,0%
Tydzień 3	0,6%	50,0%	49,3%	0,0%	0,0%	48,5%	51,0%	0,0%
Tydzień 12	3,8%	62,7%	33,0%	0,0%	0,0%	54,5%	41,7%	1,9%
Tydzień 24	5,6%	65,4%	26,8%	1,3%	2,6%	49,7%	38,2%	5,8%
Obserwowana w badaniu STELLAR								
Tydzień 0								
Tydzień 3								
Tydzień 12								

Parametr	Dystrybucja pacjentów							
	Sotatercept + terapia podstawowa				Terapia podstawowa			
	FC I	FC II	FC III	FC IV	FC I	FC II	FC III	FC IV
Tydzień 24								

FC – klasa funkcjonalności; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Informacje dodatkowe:

- (1) Wartości prognozowane przedstawione wyżej są na potrzeby walidacji wewnętrznej. Nie zastosowano tutaj korekty połowy cyklu.
 - (2) Tylko żyjący w danym momencie pacjenci z pełnymi danymi dotyczącymi grup WHO FC, którzy nie zostali zapisani na listę oczekujących do przeszczepienia, byli uwzględnieni w ww. danych. W związku z tym suma pacjentów w poszczególnych grupach WHO FC równa się 100%.
 - (3) Prawdopodobieństwa uwzględnione w powyższej tabeli niebezpośrednio wpływały na odsetki pacjentów wpisanych na listę oczekujących do przeszczepienia lub odsetki zgonów, ze względu na to, że ww. wartości były zaczerpnięte z zewnętrznych źródeł oraz ze względu na to, że nieliczni pacjenci w badaniu STELLAR nie mieli raportowanych pełnych danych dotyczących grupy WHO FC. Pomimo to, wartości zestawione wyżej są informatywne na potrzeby walidacji wewnętrznej ze względu na to, że w obu typach wartości: prognozowanych i obserwowanych wykorzystywano prawdopodobieństwa przeszczepienia lub zgonu zależne od grupy WHO FC. W takim przypadku dane dotyczące zgonów, przeszczepień były niebezpośrednio uwzględnione w powyższych wartościach.
- Zgodność przyjętego prawdopodobieństwa przeszczepu płuca/serca oraz zgonu z otrzymanymi wartościami w badaniu STELLAR. Interpretacja tej zgodności nie była bezpośrednia ze względu na to, że w badaniu STELLAR raportowano punkt końcowy „wpisanie na listę oczekujących do przeszczepu”. Różnica w definicji punktu końcowego może zatem wyjaśniać różnice w wartościach. Dla śmiertelności – przyjęto wartości z zewnętrznej bazy danych. Walidację oparto więc głównie na obserwacji różnic pomiędzy ramionami, które były raczej zgodne, por. Tab. 29 (różnice w wykorzystanych prawdopodobieństwach vs różnice obserwowane w badaniu STELLAR).

Tab. 29. Walidacja wewnętrzna: Porównanie prognozowanych vs obserwowane wartości śmiertelności lub transplantacji płuca/serca

Parametr	Dystrybucja pacjentów			
	Sotatercept + terapia podstawowa		Terapia podstawowa	
	Nowa transplanta- cja serca/płuca	Kumulatywna śmiertelność	Nowa transplan- tacja serca/płuca	Kumulatywna śmiertelność
Prognozowana				
Tydzień 0	0,000%	0,000%	0,000%	0,000%
Tydzień 3	0,005%	0,117%	0,005%	0,466%
Tydzień 12	0,014%	0,462%	0,015%	1,847%
Tydzień 24	0,013%	0,875%	0,018%	3,654%
Obserwowana w badaniu STELLAR				
Tydzień 0				
Tydzień 3				
Tydzień 12				
Tydzień 24				

Parametr	Dystrybucja pacjentów			
	Sotatercept + terapia podstawowa		Terapia podstawowa	
	Nowa transplanta- cja serca/płuca	Kumulatywna śmiertelność	Nowa transplan- tacja serca/płuca	Kumulatywna śmiertelność

FC – klasa funkcjonalności; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia;

Informacje dodatkowe:

- (1) W badaniu STELLAR pacjenci zapisani na listę oczekujących do transplantacji byli wykluczani z badania. Zatem w obserwowanym odsetku pacjentów kierowanych do przeszczepienia w danym cyklu, licznikiem była liczba pacjentów zapisanych do przeszczepienia, natomiast mianownikiem pacjenci ze znanym statusem WHO FC plus pacjenci zapisani na listę oczekujących podczas tej wizyty.
Aby zapewnić bardziej komparatywną analizę, dane prognozowane reprezentują pacjentów z nowym zdarzeniem przeszczepienia w każdym poszczególnym cyklu wśród pacjentów w klasę WHO FC I-IV oraz pacjentów, którzy przechodzą ze stanu poszczególnej klasy WHO FC do stanu po przeszczepie w danym cyklu.
 - (2) Dla śmiertelności kumulatywnej, w mianowniku uwzględniono liczbę pacjentów pozostających w badaniu w danej klasie WHO FC oraz wszystkich pacjentów, którzy zmarli przed bieżącą wizytą. W podejściu tym wykluczono pacjentów, którzy opuścili badanie po zapisaniu na listę czekających na przeszczepienie oraz pacjentów z brakującymi danymi dotyczącymi klasy WHO FC. Licznikiem była liczba zgonów.
- Zgodność prawdopodobieństw hospitalizacji związanej z PAH przyjętych w modelu z otrzymanymi wartościami w badaniu STELLAR. W tym przypadku interpretacja wartości była utrudniona ze względu na rzadkość tego punktu końcowego w badaniu STELLAR. W tym przypadku również, walidację oparto głównie na obserwacji różnic pomiędzy ramionami, które były generalnie zgodne, por. Tab. 30 (różnice w wykorzystanych prawdopodobieństwach vs różnice obserwowane w badaniu STELLAR).

Tab. 30. Walidacja wewnętrzna: Porównanie prognozowanych vs obserwowane wartości hospitalizacji związanej z PAH pacjentów

Parametr	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	
	Sotatercept + terapia podstawowa	Terapia podstawowa
Prognozowana		
Tydzień 0	0,000%	0,000%
Tydzień 3	0,132%	1,652%
Tydzień 12	0,247%	3,207%
Tydzień 24	0,233%	3,217%
Obserwowana w badaniu STELLAR		
Tydzień 0		
Tydzień 3		
Tydzień 12		
Tydzień 24		

Parametr	Prawdopodobieństwo hospitalizacji	
	Sotatercept + terapia podstawowa	Terapia podstawowa

FC – klasa funkcjonalności; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Dla obu typów danych: prognozowanych i obserwowanych, hospitalizacja związana z PAH jest raportowana jako proporcje pacjentów w grupach WHO FC I-IV z jakąkolwiek hospitalizacją związaną z PAH na cykl. Wartości prognozowane przedstawione wyżej są na potrzeby walidacji wewnętrznej. Nie zastosowano tutaj korekty połowy cyklu. Pacjenci po transplantacji zostali wykluczeni z powyższych kalkulacji, ponieważ w momencie zapisania na listę oczekujących transplantacji, tacy pacjenci byli wykluczani z badania STELLAR i niedostępne były żadne dane dotyczące ich dalszego stanu zdrowia. Pacjenci, dla których z różnych przyczyn nie było danych dotyczących hospitalizacji w danym cyklu byli wykluczani z analizy.

2.6.2 Walidacja zewnętrzna modelu

W ramach walidacji zewnętrznej oceniono:

1. Zgodność bazowej charakterystyki pacjentów w badaniach: STELLAR i REVEAL (badanie z którego pochodziły parametry dotyczące śmiertelności pacjentów). Wyniki porównania zestawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Zgodność bazowej charakterystyki pacjentów w badaniach STELLAR i REVEAL

Parametr	STELLAR (dane Zamiastującego z 2023 r.) (N=323)	REVEAL (Farber 2015*) (N=2039)	REVEAL (Thenappan 2010) (N=576)
Wiek, średnia, lata	47,9	51,7	48
Wiek, mediana, lata	48,0	b.d.	b.d.
Kobiety, n (%)	256 (79,3%)	1619 (79,4%)	445 (77,3%)
BMI, średnia, kg/m ²	26,4	b.d.	b.d.
BMI, mediana, kg/m ²	■	b.d.	b.d.
WHO FC I, n (%)	b.d.	162 (7,9%)	110 (20,7%)*
WHO FC II, n (%)	157 (48,6%)	792 (38,8%)	
WHO FC III, n (%)	166 (51,4%)	991 (48,6%)	449 (80,3%)*
WHO FC IV, n (%)	b.d.	94 (4,6%)	
6MWD, średnia, m	401,1	376	b.d.
6MWD, mediana, m	■	b.d.	b.d.
Czas od diagnozy do randomizacji, średnia, lata	8,8	b.d.	b.d.
Czas od diagnozy do randomizacji, mediana, lata	■	2,7**	b.d.

*Wykorzystano dane dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów zdecydowano, że ta populacja będzie bardziej porównywalna z populacją pacjentów w badaniu STELLAR;

**Na podstawie danych dla n=559;

6MWD – dystans 6. minutowego marszu; b.d. – brak danych; FC – klasa funkcjonalności; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia;

2. Zgodność otrzymanych wyników z wynikami otrzymanymi w winnych badaniach: badano zgodność wyników LY w tej analizie oraz we wcześniej opublikowanych badaniach. Wyniki zestawienia przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Zgodność prognozowanej wartości LY dla terapii podstawowej w modelu z danymi zewnętrznymi

	Niniejszy model	Coyle 2016, Kanadyjska analiza CEA	CADTH 2017 raport dla seleksypagu	Tran-Duy 2021, Australijska analiza CEA
Horyzont	30	30	30	Dożywotni (nie-sprecyzowany)
Dyskontowanie roczne	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	5,0%	Nie sprecyzowano (możliwe 5%)	5,0%
Wynik LYs, zdyskontowany		Nie sprecyzowano	5,72 (ERA/PDE-5i/lub łącznie lub żaden) lub 7,31 (seleksypag + ERA lub PDE-5i)	9,19 (terapia podwójna) 7,11 (monoterapia)
Wynik QALYs, zdyskontowany		2,69 do 4,66	3,10 (ERA/PDE-5i/lub łącznie lub żaden) lub 4,37 (seleksypag + ERA lub PDE-5i)	3,90 (terapia podwójna) 3,02 (monoterapia)

CEA – analiza kosztów-efektywności; ERA – antagonistą receptorów endoteliny; LY – lata życia; PDE5i – Inhibitor fosfodiesterazy typu 5; QALY – lata życia skorygowane o jego jakość.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

W Tab. 33 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną). W analizie podstawowej wykazano, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia, jak i uwzględnienia RSS terapia sotatercept + BGT jest droższa od terapii BGT, odpowiednio o 8 769 469,60 PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS i o [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem LY o [REDACTED] oraz z przyrostem QALY o [REDACTED]. Różnica w koszcie jest spowodowana włączeniem dodatkowego leku w terapii, ale wiąże się również z przedłużeniem stosowania terapii podstawowej, jako że przyjmowanie sotaterceptu istotnie wydłuża długość życia, a jednocześnie długość przyjmowania terapii.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie niniejszej analizy (30 lat) oszacowano na poziomie 1 313 690,93 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) w populacji ogólnej w horyzoncie niniejszej analizy oszacowano na poziomie 1 212 059,55 PLN/LY w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. [REDACTED]

Cena zbytu netto sotaterceptu (Winrevair®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia leczenia chemioterapią) jest równy wysokości progu (217 641 PLN/QALY), odpowiednio dla opakowań 45 mg, 60 mg, 90 mg i 120 mg, wynosi [REDACTED]

Tab. 33. Wyniki analizy podstawowej – Sotatercept + BGT vs BGT

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Efekty na pojedynczego pacjenta			
Przeżycie (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekty na 1000 pacjentów			
Liczba hospitalizacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba przeszczepień	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS			
Koszt sotaterceptu, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pozostałych leków, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Efekty na pojedynczego pacjenta			
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 313 690,93
ICER, PLN/LY	n.d.	n.d.	1 212 059,55
Wariant z RSS			
Koszt sotaterceptu, PLN	■■■■■	■■■	■■■■■
Koszt pozostałych leków, PLN	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty całkowite, PLN	■■■■■	■■■■■	■■■■■
ICUR, PLN/QALY	■■■	■■■	■■■■■
ICER, PLN/LY	■■■	■■■	■■■■■
Cena progowa			
Winrevair® 45 mg, PLN	■■■	■■■	■■■■■
Winrevair® 60 mg, PLN	■■■	■■■	■■■■■
Winrevair® 90 mg, PLN	■■■	■■■	■■■■■
Winrevair® 120 mg, PLN	■■■	■■■	■■■■■

BGT – terapia podstawowa; CUR – współczynnik kosztów-użyteczności; CZN – cena zbytu netto; ICER – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LY – lata życia; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie terapią sotaterceptem pozostaje droższe od leczenia jedynie BGT, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od ■■■■ (scenariusz A1) do ■■■■ (scenariusz B).

Najniższą wartość współczynnika ICUR: 1 257 137,67 PLN/QALY w wariantcie nieuwzględniającym RSS oraz ■■■■ w wariantcie uwzględniającym RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza H1. Najwyższą wartość współczynnika ICUR: 1 729 164,72 PLN/QALY w wariantcie nieuwzględniającym RSS oraz ■■■■ w wariantcie uwzględniającym RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza G. Cena progowa sotaterceptu wahała się między wartościami odpowiednio dla dawek 45 mg, 60 mg, 90 mg i 120 mg: ■■■■ (scenariusz H2) do ■■■■ (scenariusz H1).

Wyniki analizy wrażliwości w Tab. 34 i Tab. 35.

Tab. 34. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant bez RSS – sotatercept + BGT vs BGT

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Scenariusz A1, horyzont = 15 lat			
Efekty (QALY)	■■■	■■■	■■■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■■■	■■■	■■■■■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■■■	■■■	■■■■■

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 645 699,19
Scenariusz A2, horyzont = 40 lat			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 273 817,62
Scenariusz B, stopy dyskontowe = 0%			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 378 861,87
Scenariusz C1 zmiana średniego wieku pacjentów (STELLAR)			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 310 487,72
Scenariusz C2 zmiana średniego wieku pacjentów (BNP PL 2023)			
Do Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 330 962,14
Scenariusz D, zmiana struktury FC			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 313 690,93
Scenariusz E, zmiana modelu parametrycznego dla śmiertelności całkowitej			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 314 068,77
Scenariusz F, zmiana wykorzystania leków po 52. tygodniu			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 315 835,12
Scenariusz G, zmiana użyteczności			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 724 164,72
Scenariusz H1, populacja pacjentów stosujących terapię dwulekową			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 257 137,67
Scenariusz H2, populacja pacjentów stosujących terapię trzylekową			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	n.d.	n.d.	1 367 074,96

BGT – terapia podstawowa; CUR – współczynnik kosztów-użyteczności; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

Tab. 35. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant z RSS – sotatercept + BGT vs BGT

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Scenariusz A1, horyzont = 15 lat			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz A2, horyzont = 40 lat			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz B, stopy dyskontowe = 0%			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz C1 zmiana średniego wieku pacjentów (STELLAR)			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■

Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz C2 zmiana średniego wieku pacjentów (BNP PL 2023)			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz D, zmiana struktury FC			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz E, zmiana modelu parametrycznego dla zgonu z dowolnej przyczyny			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz F, zmiana wykorzystania leków po 52. tygodniu			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz G, zmiana użyteczności			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■

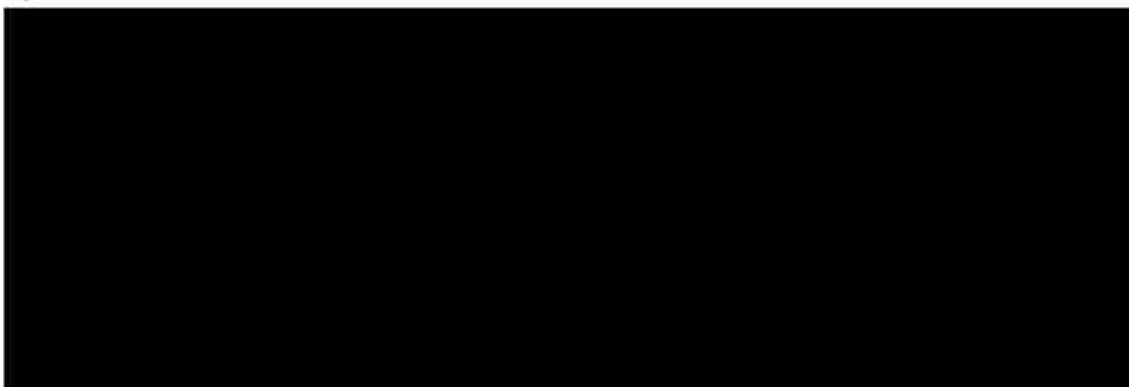
Kategoria	Sotatercept + BGT	BGT	Sotatercept + BGT vs BGT
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz H1, populacja pacjentów stosujących terapię dwulekową			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■
Scenariusz H2, populacja pacjentów stosujących terapię trzylekową			
Efekty (QALY)	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 45 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 60 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 90 mg PLN	■	■	■
Progowa CZN, Winrevair® 120 mg PLN	■	■	■
Koszty całkowite, PLN	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■

BGT – terapia podstawowa; CUR – współczynnik kosztów-użyteczności; CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; n.d. – nie dotyczy; PLN – polski złoty; QALY – lata życia skorygowane o jakość; RSS – schemat podziału ryzyka.

3.3 Jednokierunkowa deterministyczna analiza wrażliwości

Na poniższych rysunkach (por. Rys. 4, Rys. 5) przedstawiono wykresy tornado (sotatercept + BGT vs samo BGT – wersje bez RSS oraz z RSS). Wykresy przedstawiono w formie zaproponowanej przez autorów oryginalnego modelu.

Rys. 4. Wykres tornado ICUR dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja bez RSS



Rys. 5. Wykres tornado ICUR dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja z RSS

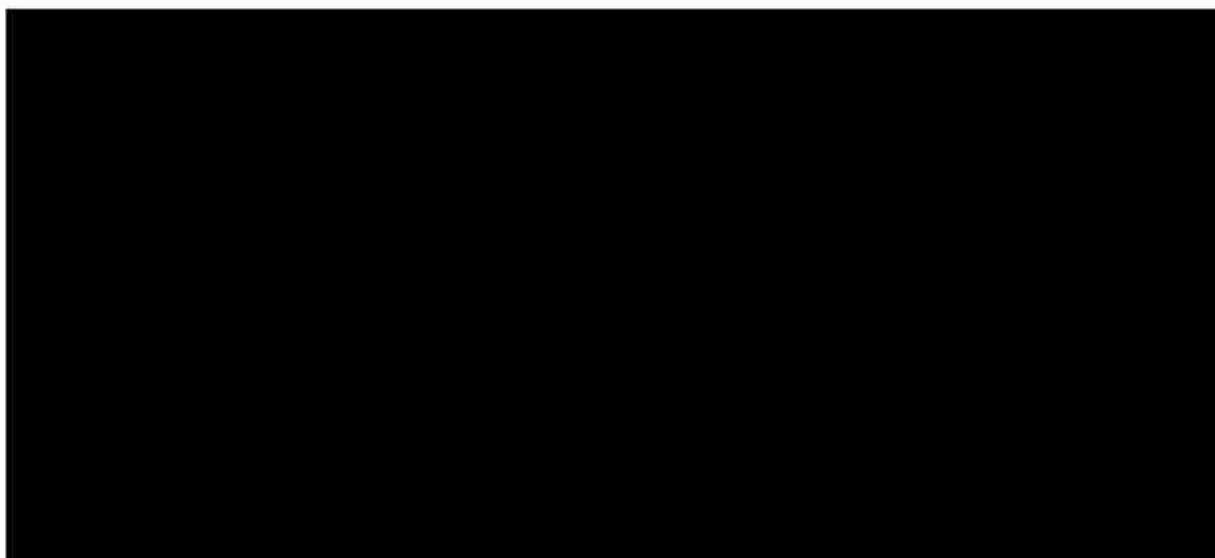


3.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

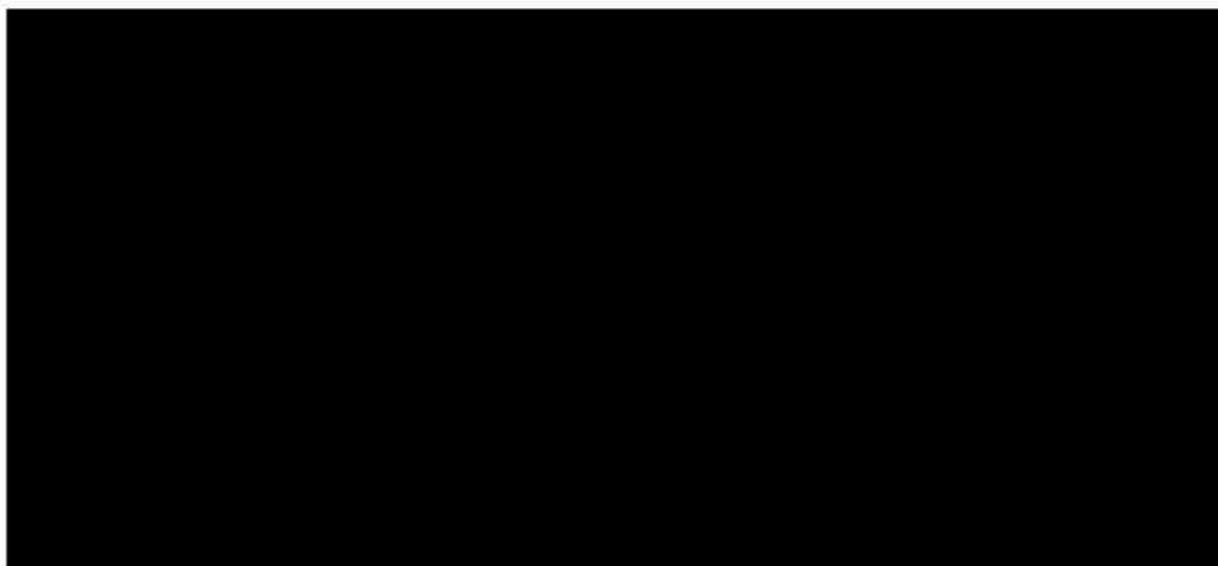
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (wariant bez RSS: Rys. 6, wariant z RSS: Rys. 8), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii w zależności od przyjętego progu opłacalności (wariant bez RSS: Rys. 7, wariant z RSS: Rys. 9).



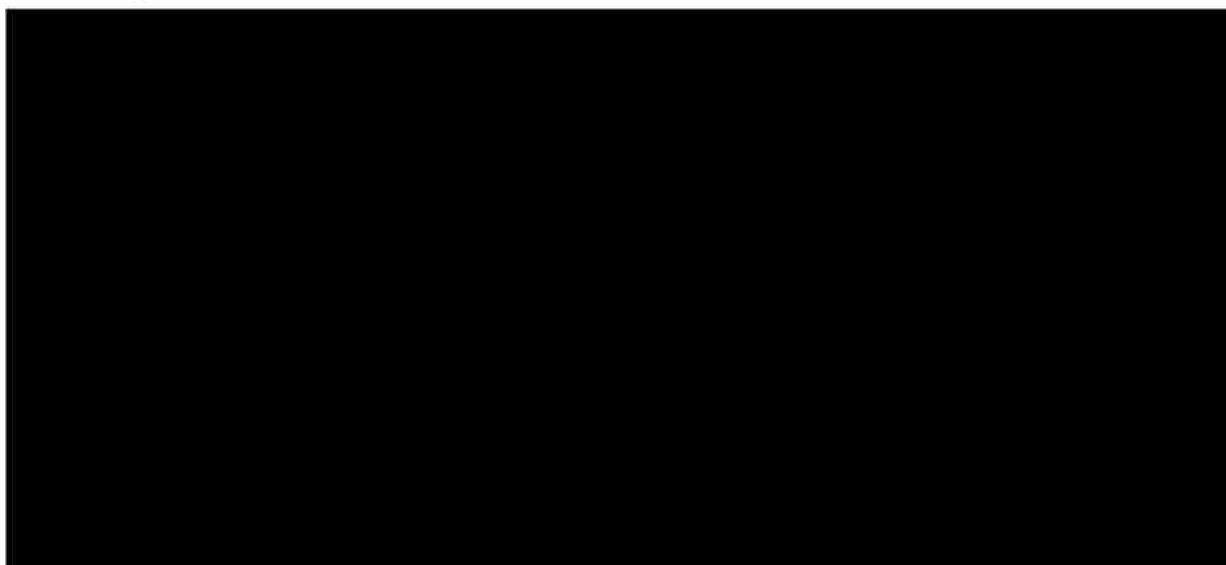
Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja bez RSS



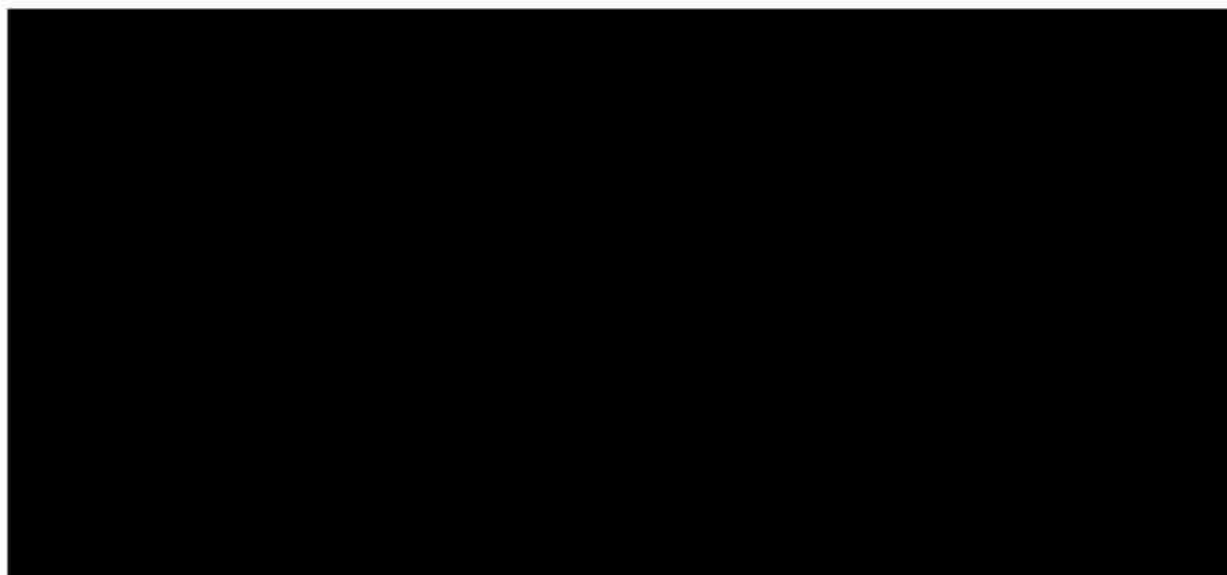
Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja bez RSS



Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania terapii sotatercept + BGT vs BGT – wersja z RSS



Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja z RSS



4 Dyskusja

W przedstawionej analizie dodanie sotaterceptu do aktualnej terapii dwu- lub trzylekowej wpłynęłoby znacząco na wydłużenie życia pacjentów, wynik LY w ramieniu interwencji był ponad [REDAKTOWANO] niż w ramieniu komparatora ([REDAKTOWANO] lata). Wynik ten świadczy o wysokiej klinicznej wartości leku – oznacza to, że średnio pacjent będzie żył dłużej [REDAKTOWANO]. Również uzyskane wyniki QALY, świadczą o wysokiej wartości klinicznej leku – w tym przypadku również otrzymano ponad dwukrotnie wyższy wynik w ramieniu interwencji, co skutkowało [REDAKTOWANO] skorygowanych o jego jakość. Wyniki kliniczne były wynikiem faktu, że sotatercept istotnie zmniejszał prawdopodobieństwo przejścia do wyższych klas WHO FC, zatem wydłużał czas pozostawania w klasach WHO FC I, II. Dokładniej, stosowanie sotaterceptu sprawiało, że pacjenci dłużej pozostawali w niższych (związanych z lepszym stanem zdrowia) klasach WHO FC, tj. I i II, nie progresując do wyższych klas. Mieli zatem niższe ryzyko zgonu, niższe ryzyko hospitalizacji, transplantacji płuca lub serca oraz wprowadzenia leków typu PCA. Pacjenci w niższych (lepszach) klasach WHO FC charakteryzowali się także wyższymi wynikami HRQoL w danej jednostce czasowej.

W modelu oszacowano również znaczący wzrost kosztów ponoszonych na terapię pacjentów z PAH po włączeniu sotaterceptu (ok [REDAKTOWANO] odpowiednio w ramieniu sotatercept + BGT vs jedynie BGT). Wzrost kosztów ponoszonych w ramieniu sotaterceptu w znaczącej mierze jest spowodowany kosztem samej substancji. Należy jednak zaznaczyć, że koszt ten jest również spowodowany przez znaczące wydłużenie życia pacjenta, [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] będzie otrzymywał wszystkie dotychczasowe leki oraz sotatercept. Wydłużenie czasu stosowania terapii podstawowej spowoduje oczywisty wzrost kosztów.

Oszacowano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość będzie wynosił ok 1,3 mln PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDAKTOWANO] w przypadku jego uwzględnienia, [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Wynik ten został dodatkowo potwierdzony w publikacji CEPAC 2024, zidentyfikowanej w przeglądzie analiz ekonomicznych. Wyniki te należy jednak rozważać w kontekście wysokiej skuteczności klinicznej, jaką uzyskał lek oraz w kontekście jednostki chorobowej jaką jest PAH. Tętnicze nadciśnienie płucne jest bowiem chorobą rzadką obciążoną złym rokowaniem – wg opinii prof. Kopcia, 3 lata od diagnozy przeżywa jedynie 70% chorych z PAH [PAP 2023]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że część pacjentów to osoby młode, które po odzyskaniu pełnej sprawności mogłyby wrócić do aktywności zawodowej.

Dodatkowo, interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze trudności, z jakimi obecnie mierzą się lekarze i pacjenci w procesie dostosowywania terapii, aby uzyskać stabilny, zadowalający efekt. Aktualnie dostępnych jest wiele leków oraz wiele schematów leczenia, z których większość trzeba przetestować, aby osiągnąć cel terapeutyczny. Możliwa jest eskalacja dawki, zamiana leku na inny, dodanie kolejnego leku (przy terapii dwulekowej). Często ten proces jest trudny oraz wydłużony, w wyniku czego pacjent pozostaje dłużej w niekorzystnym stanie. Proces ten w wielu przypadkach kończy się na decyzji o podaniu leków przyjmowanych we wlewie dożylnym, które jest uciążliwe dla pacjentów oraz ich rodzin (konieczne jest przeprowadzenie trudnych procedur medycznych, istotne zaangażowanie opiekunów oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, przykładowo

w miejscu wkłucia), a często również na eskalacji dawki tych leków, co poza zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych, również zwiększa koszty terapii.

Aktualnie wiele państw wprowadza wyjątkowe regulacje dla refundacji leków w chorobach rzadkich i ultrarzadkich. W Polsce regulacje te do tej pory nie zostały przyjęte oficjalnie. Oficjalnie przyjęto natomiast plan wprowadzenia takich regulacji Uchwałą Rady Ministrów w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich (M.P. 2021 poz. 883), który następnie został zaktualizowany na lata 2024-2025 (Uchwała nr 88 Rady Ministrów 2024). W planie dla Chorób Rzadkich wyraźnie zaznaczona jest potrzeba wdrożenia dodatkowych rozwiązań dla rozszerzenia dostępności leków sierocych. Potrzeba ta może zostać zrealizowana między innymi przez uproszczenie wnioskowania refundacyjnego oraz przez wprowadzenie wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA, ang. *Multi-Criteria Decision Analysis*), która miałaby zastąpić klasyczne analizy HTA dla tych leków. Dodatkowo we wspomnianym dokumencie poruszona jest możliwość zwiększenia progu opłacalności kosztowej dla leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultrarzadkich.

Wytyczne w tym kierunku nie zostały do tej pory wprowadzone, wydaje się jednak, że w tym kontekście przedstawienie w ramach analizy ekonomicznej jedynie wyników ICUR wydaje się nie w pełni pokazywać zasadność finansowania wnioskowanej technologii. Aby spojrzeć szerzej na poruszony problem, poniżej zostanie przytoczony przykład obliczeń według jednej z propozycji dla modelu MCDA (dokument MCDA z 2020). Poniższą tabelę skonstruowano na podstawie powyższego dokumentu, przypisując najbardziej prawdopodobne wyniki dla ocenianej w niniejszej analizie interwencji. Według przytoczonego dokumentu, finansowanie technologii rekomendowane byłoby przy wyniku powyżej 21,7%.

Tab. 36. Przybliżone obliczenia w przykładowym modelu MCDA

Kryterium	Atrybut	Waga	Wynik interwencji	Wynik MCDA
Efekt terapeutyczny	Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/ jakością życia)	■		■
	1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	■		
	5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	■	■	
	10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	■		
	15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	■		
Rokowanie	1 rok życia w pełnym zdrowiu	■		■
	10 lat życia w pełnym zdrowiu		■	
	20 lat życia w pełnym zdrowiu			
	30 lat życia w pełnym zdrowiu			
Bezpieczeństwo	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	■		■

Kryterium	Atrybut	Waga	Wynik in-terwencji	Wynik MCDA
	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)			
	Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)			
Populacja objęta leczeniem	Mieszana, tj. dorośli i dzieci			
	W większości dzieci			
Wpływ na rodzinę	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie			
	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania			
	Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania			
Dostępność leczenia	Dostępne ukierunkowane leczenie			
	Brak ukierunkowanego leczenia			
Koszt inkrementalny	Ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)			
	Ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)			
	Ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)			
	Ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)			
SUMA				58,7%/69,1%

W przytoczonej powyżej propozycji wielokryterialnej analizy decyzyjnej dla sotaterceptu widać, że istnieje prawdopodobieństwo dość wysokiej preferencji finansowania technologii (prawie 60% przy progu 21,7%). Są to przykładowe kalkulacje, ponieważ aktualnie brak jest w Polsce specyficznych zapisów dotyczących ścieżki refundacyjnej dla chorób rzadkich, jakie tu przedstawiono. Powyższe obliczenia jednak wskazują wyraźnie na konieczność interpretowania wyników przedstawionej analizy w sposób szerszy niż jedynie ocena kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

4.1 Mocne strony

W przeprowadzonej analizie ekonomicznej można wskazać szereg mocnych stron, które wspierają wnioskowanie na podstawie jej wyników.

Przed wszystkim tam, gdzie to było możliwe podstawiono specyficzne dane polskie. W innych przypadkach, analiza opiera się o dane z badania STELLAR, które wyróżnia się wśród innych badań w tej jednostce chorobowej nieco inną charakterystyką populacji docelowej i wysoką zgodnością z aktualną praktyką kliniczną, szczególnie w przypadku terapii podstawowej. W badaniu STELLAR terapia podstawowa była zdefiniowana jako terapia jedno-, dwu- lub trzylekowa z wykorzystaniem różnych kombinacji leków typu antagonisty receptorów endoteliny (ERA, ang. *endothelin receptor antagonists*), fosfodiesteraza typu 5, (PDE-

5i, ang. *Phosphodiesterase type 5*), rozpuszczalny stymulator cykazy guanylanowej, (sGC, ang. *soluble guanylyl cyclase*), prostagladyna I2 (PGI2, ang. *Prostaglandin I2*). W innych badaniach tego typu terapia podstawowa była często sprowadzona do terapii jedno- lub dwulekowej, uwzględniając jedynie leki typu ERA lub PDE-5i i ich kombinacje.

Dodatkowo, do symulacji ścieżki choroby w modelu, uwzględniono klasy WHO FC, które są uznanym klinicznie predyktorem stanu pacjenta. Klasa WHO FC była najbardziej powszechnym odniesieniem wykorzystywanym w różnych analizach ekonomicznych do parametryzacji takich punktów końcowych jak śmiertelność, HRQoL, zużycie zasobów oraz kosztów.

Kolejną mocną stroną jest fakt że, odmiennie do wcześniejszych modeli w PAH, które wykorzystywały starsze badanie Thenappan 2010, w niniejszej analizie wykorzystano badanie z dużego rejestru REVEAL do parametryzacji specyficznego od klasy WHO FC przeżycia pacjentów. W związku z tym przedstawiony model powinien przynieść bardziej rzetelne wyniki.

Kolejną ważną kwestią jest to, że wyniki LY otrzymane w przedstawionych kalkulacjach były zgodne z wynikami innych analiz ekonomicznych dla terapii podstawowej (por. Tab. 32). Pomimo że, te wyniki pełnią głównie funkcję informatywną, biorąc pod uwagę to, że w modelu wykorzystano bardziej aktualne dane z bazy REVEAL, porównanie tego wyniku z innymi analizami wydaje się cenne i informatywne. Przykładowo, w modelu oszacowano wynik LY dla terapii podstawowej [REDACTED]. Wynik ten jest bardzo blisko oszacowanemu przedziałowi (5,72 – 7,31 LY), otrzymanemu w ramach kanadyjskiej analizy ekonomicznej dla porównania seleksypag + terapia podstawowa vs terapia podstawowa [ICER 2020].

Wreszcie, aby zapewnić kliniczną wiarygodność przeprowadzonej analizy, wybór modelu parametrycznego modelującego prawdopodobieństwo zgonu, był przeprowadzony w oparciu o opinie ekspertów. Eksperci weryfikowali poszczególne krzywe parametryczne, weryfikując, czy tendencje pokazywane na wykresach są prawdopodobne klinicznie. Eksperci wskazywali na modele parametryczne, w których krzywa ryzyka rosła stale, jako najbardziej klinicznie zasadne. Te modele zostały włączone do modelu. Dodatkowo, pierwotne wyniki LY modelu oryginalnego zostały wskazane ekspertom klinicznym, aby dodatkowo zweryfikować prawdopodobieństwo otrzymania takich wyników w rzeczywistej praktyce. Ponadto, przeprowadzono szerszą walidację zewnętrzną modelu, porównując wyniki z wcześniej przeprowadzonymi analizami. Dodatkowym czynnikiem, który zapewniał rzetelność otrzymanych wyników, była przeprowadzona analiza wrażliwości, wskazująca odporność otrzymanych wyników na przyjęte założenia.

4.2 Ograniczenia

Ważne ograniczenia niniejszej analizy niesie samo badanie STELLAR wykorzystane do parametryzacji większości wartości klinicznych. Pomimo że, badanie to było najbardziej informatywnym źródłem danych o wysokiej jakości, niesie jednak ze sobą pewne ograniczenia – najważniejszym był krótki horyzont obserwacji pacjentów, który niósł trudności w parametryzacji modelu przeprowadzonego w horyzoncie dożywotnim. Krótkoterminowość badania może ograniczać możliwość generalizacji wniosków z modelu poza okres trwania badania. Dodatkowo ze względu na krótki horyzont badania oraz ograniczoną populację pacjentów, otrzymano niewystarczające dane dotyczące zdarzeń rzadkich (np. prawdopodobieństwa

zgonu czy przeszczepu) aby wykorzystać je w parametryzacji tych wartości. W modelu konieczne było wykorzystanie zewnętrznych informacji do parametryzacji niektórych wartości przyjętych w analizie. W tym celu wykorzystano badanie SOTERIA przedłużone, długoterminowe badanie STELLAR typu *open-label*), w którym dodatkowo potwierdzono efekt kliniczny sotaterceptu. Dodatkowo w parametryzacji niektórych stanów zdrowia wykorzystano opinie ekspertów klinicznych. Aby określić odporność modelu na przyjęte założenia oraz przyjętą parametryzację poszczególnych danych przeprowadzono analizę wrażliwości, w której wykazano odporność wyników na przyjęte wartości. Dodatkowo wydaje się, że aktualnie dla nowych terapii, taki typ budowy modelu (a zatem ekstrapolacja wyników badań RCT o względnie krótkim horyzoncie) jest obecnie standardem.

W modelu dodatkowo nie było możliwe określenie bezpośredniego wpływu hospitalizacji pacjentów z PAH na prawdopodobieństwo zgonu, głównie ze względu na ograniczoną liczbę zgonów przed i po hospitalizacji w badaniu STELLAR. Zdecydowano się zatem uwzględnić prawdopodobieństwo zgonu zależne od klasy WHO FC, w której przebywa pacjent na podstawie danych z badania COMPERA. To podejście wydaje się być jednakowo zgodne klinicznie, niosąc spójne wyniki w modelu.

Model dodatkowo niesie ze sobą typowe ograniczenia w przypadku modeli Markowa. Przykładowo w tego typu modelach zakłada się homogeniczność populacji w poszczególnych stanach zdrowia, gdzie w rzeczywistości może występować heterogeniczność w charakterystyce pacjentów, odpowiedzi na leczenie oraz wykorzystaniu zasobów, co może nie zostać uchwycone w tego typu modelach. Jednak w przypadku, gdy nie ma danych świadczących o tej heterogeniczności w sposób bezpośredni, należy przypuszczać, że model jest możliwie najlepszym przybliżeniem rzeczywistych procesów, a jego wyniki są wysoce wiarygodne.

5 Wnioski końcowe

W niniejszej analizie wykazano, że objęcie sotaterceptu (Winrevair®) refundacją w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wiązałoby się ze znaczącym kosztem uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (██████████ w wariancie z RSS oraz 1 313 691 mln PLN w wariancie bez RSS) dla płatnika. Koszty te są związane głównie z ceną samego leku. Jednocześnie wyniki analizy jednoznacznie wskazują na wysoką korzyść kliniczną w postaci ponad dwukrotnie wydłużonego przeżycia pacjenta (z ok. ██████████ na ██████████), jak również uzyskanych dodatkowych lat życia skorygowanych o jego jakość (blisko ██████████). Wyniki te potwierdzono w przedstawionej analizie wrażliwości.

Wyników niniejszej analizy nie należy jednak interpretować nie uwzględniając kontekstu przeprowadzonej analizy klinicznej, w której wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność kliniczną ramienia, w którym stosowany był sotatercept w porównaniu do terapii podstawowej w zakresie wielu ocenianych punktów końcowych. W analizie tej wykazano wysoką wartość kliniczną sotaterceptu, która odzwierciedlała się w poprawie wyników niemal wszystkich punktów końcowych w jego ramieniu (wyniki istotne statystycznie). Dodatkowo w analizie wykazano porównywalne bezpieczeństwo poszczególnych terapii. Wyniki analizy klinicznej w sposób bezpośredni wpływają na wysokie wartości uzyskane w modelu dotyczące przeżycia pacjentów stosujących sotatercept.

W przypadku niniejszej analizy istotny jest również kontekst dotyczący jednostki chorobowej, jaką jest tętniczne nadciśnienie płucne. Jest to bowiem choroba rzadka obciążoną złym rokowaniem – wg opinii prof. Kopcia, 3 lata od diagnozy przeżywa jedynie 70% chorych z PAH [PAP 2023]. Aktualnie w leczeniu PAH dostępnych jest wiele możliwości terapii, wiele leków, których kombinacje pozwalają uzyskać poprawę rokowania. Należy jednak zaznaczyć, że uzyskanie terapii o stabilnym, zadowalającym efekcie jest trudne – jest skutkiem niejednokrotnie wielu zmian terapii, dostosowywania leczenia czy eskalacji dawki, a często kończy na podaniu leków przyjmowanych we wlewie dożylnym (do którego konieczne jest przeprowadzenie trudnych procedur medycznych, istotne zaangażowanie opiekunów oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, przykładowo w miejscu wkłucia). Wszystko to sprawia, że tętniczne nadciśnienie płucne jako jednostka chorobowa jest wyjątkowo uciążliwym schorzeniem, którego poprawa rokowania przyniesie realny wpływ na funkcjonowanie pacjentów oraz ich rodzin.

Dodatkowo z uwagi na fakt, że tętniczne nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, w podejmowaniu decyzji refundacyjnej, wynik ICUR nie powinien być kluczowym czynnikiem. Jak przedstawiono powyżej, w tym przypadku bardziej zasadne wydawałoby się przeprowadzenie wielokryterialnej analizy decyzyjnej, która pozwoliłaby na bardziej kompleksowe przedstawienie rozważanego problemu oraz jego wyniku.

6 Aneks 1. Oszacowania cen za 1 mg leków stosowanych w ramach terapii podstawowej

Ceny za 1 mg szacowano wykorzystując całkowitą kwotę refundacji dla poszczególnych substancji szacowano jako iloraz łącznej kwoty refundacji w miesiącach: styczeń - grudzień 2024 r. na podstawie danych z Raportu refundacyjnego 2025 (por. Tab. 37) oraz liczby rozliczonych jednostek za 2024 r. wg Uchwały NFZ 2025 (por. Tab. 38).

Tab. 37. Kwota refundacji poszczególnego leku w 2024 r.

Grupa limitowa	Kod EAN	Nazwa substancji	Nazwa handlowa	Kwota refundacji sty-gru 2024, PLN
1139.0, Macyten-tan	07640111931133	Macitentanum	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	31 499 527,93
1138.0, Riocy-guat	05908229300305	Riociguatum	Adempas, tabl. powł., 0,5 mg	30 594,30
1138.0, Riocy-guat	05908229300336		Adempas, tabl. powł., 1 mg	1 221 630,52
1138.0, Riocy-guat	05908229300367		Adempas, tabl. powł., 1,5 mg	2 442 977,18
1138.0, Riocy-guat	05908229300398		Adempas, tabl. powł., 2 mg	5 647 188,71
1138.0, Riocy-guat	05908229300428		Adempas, tabl. powł., 2,5 mg	33 616 612,61
1130.0, Epopro-stenol	05909991089085	Epoprostenolum	Velettri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 231 418,59
1130.0, Epopro-stenol	05909991089092		Velettri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	13 628 990,88
1063.0, Iloprost	05908229300633	Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	2 481 689,57
1063.0, Iloprost	05909990609079		Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	3 506 996,83
1217.0, Seleksy-pag	07640111932758	Selexipagum	Uptravi, tabl. powł., 200 µg	1 857 517,80
1217.0, Seleksy-pag	07640111932765		Uptravi, tabl. powł., 400 µg	3 944 368,08
1217.0, Seleksy-pag	07640111932772		Uptravi, tabl. powł., 600 µg	2 964 633,84
1217.0, Seleksy-pag	07640111932789		Uptravi, tabl. powł., 800 µg	3 833 169,60
1217.0, Seleksy-pag	07640111932796		Uptravi, tabl. powł., 1000 µg	3 851 622,00

Grupa limitowa	Kod EAN	Nazwa substancji	Nazwa handlowa	Kwota refundacji sty-gru 2024, PLN
1217.0, Seleksypag	07640111932802		Uptravi, tabl. powł., 1200 µg	1 995 595,56
1217.0, Seleksypag	07640111932819		Uptravi, tabl. powł., 1400 µg	2 108 332,80
1217.0, Seleksypag	07640111932826		Uptravi, tabl. powł., 1600 µg	5 388 604,16
1217.0, Seleksypag	07640111932833		Uptravi, tabl. powł., 200 µg	1 292 112,00

Źródło: Raport refundacyjny 2025

Tab. 38. Szacowanie ceny za 1 mg

Kod	Nazwa	A. Liczba rozliczonych jednostek 2024 (Źródło: Uchwała Rady NFZ)	B. Suma kwot refundacji (suma kwot wg Tab. 37)	Cena za jednostkę (kalkulowana jako iloraz), PLN
5.08.09.0000102	MACITENTANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1 638 270	31 499 527,93	19,23
5.08.09.0000103	RIOCIGUATUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	1 148 030	42 959 003,32	37,42
5.08.09.0000093	EPOPROSTENOLUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	85 278	14 860 409,47	174,26
5.08.09.0000029	ILOPROSTUM - I - INHALACJA (INHALATION) - 0.001 MG	1 988 280	5 988 686,40	3,01
5.08.09.0000193	SELEXIPAGUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MCG	124 640 800	27 235 955,84	0,22

Źródło: Uchwała Rady NFZ, Oszacowanie

7 Aneks 2. Oszacowanie struktury terapii podstawowej wg danych z ankiety eksperckiej

Strukturę pacjentów w terapii podstawowej szacowano wg danych zaczerpniętych z przeprowadzonej specjalnie na potrzeby niniejszego opracowania Analizy ekspertów oraz liczb pacjentów stosujących poszczególne terapie z bazy BNP-PL 2023. Obliczenia przedstawiono w poniższych tabelach (por. Tab. 39 oraz Tab. 40). Wykorzystano strukturę w docelowej populacji pacjentów, którzy przyjęliby sotatercept w przypadku jego refundacji. Szczegółowe dane dotyczące ankiety przedstawiono w BIA Sotatercept 2025.

Lp	Imię i nazwisko	Data	Leczenie
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			

8 Aneks 3. Przegląd analiz ekonomicznych

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących sotaterceptu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Przeglądem objęto bazy PubMed i Cochrane. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 41 i Tab. 42.

Tab. 41. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 17.10.2024

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pulmonary arterial hypertension	28 698
#2	pulmonary artery hypertension	43 277
#3	pulmonary hypertension	86 019
#4	lung hypertension	35 079
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 593
#6	Economics[MeSH Terms]	681 798
#7	Economic*[tw]	845 491
#8	cost*[tw]	977 038
#9	#6 OR #7 OR #8	1755344
#10	Winrevair	3
#11	sotatercept	149
#12	#10 OR #11	149
#13	#5 AND #9 AND #12	2

Tab. 42. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 20.11.2024

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pulmonary arterial hypertension	3 793
#2	pulmonary artery hypertension	2 059
#3	pulmonary hypertension	7 343
#4	lung hypertension	5 273
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	9 871
#6	Economics[MeSH Terms]	39
#7	Economic*[tw]	44 291
#8	cost*[tw]	110 885
#9	#6 OR #7 OR #8	127 094
#10	Winrevair	0
#11	sotatercept	60
#12	#10 OR #11	60
#13	#5 AND #9 AND #12	0

Włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca sotaterceptu,
- we wskazaniu: tętnicze nadciśnienie płucne,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła

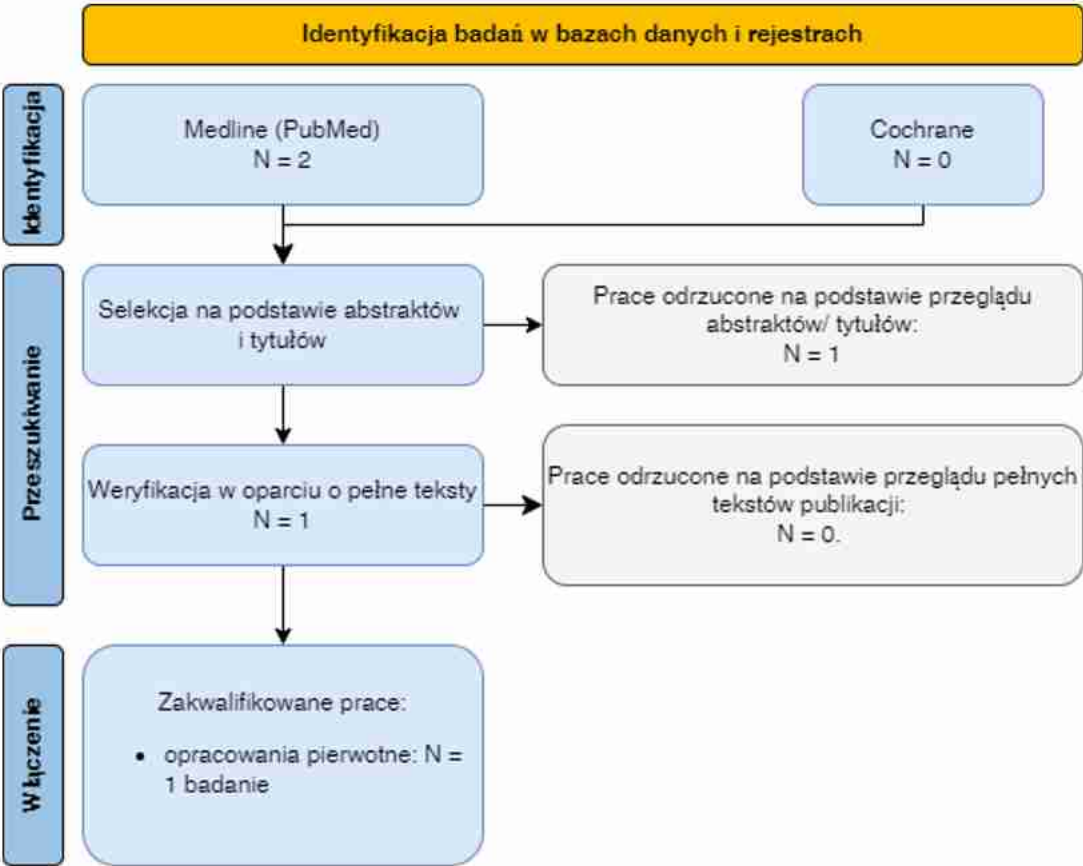
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

8.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. Analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 2 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 1 pracę, którą zweryfikowano następnie w oparciu o pełny tekst. Ostatecznie włączono 1 pracę. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań przedstawiono poniżej (por. Rys. 10).

Rys. 10. Selekcja badań do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA)



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 46) do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 43. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	CEPAC 2024	Nikitin D, Lin GA, Whittington MD, Nhan E, Kayali Y, Rind DM, Pearson SD, Agboola F. The effectiveness and value of sotatercept for pulmonary arterial hypertension: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. J Manag Care Spec Pharm. 2024 May;30(5):491-495. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.5.491. PMID: 38701024; PMCID: PMC11068652. Lin GA, Whittington MD, Nikitin D, Nhan E, Richardson M, Pearson SD, Rind DM. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension: Effectiveness and Value; Draft Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, November 14, 2023. https://icer.org/assessment/pulmonary-arterial-hypertension-2023

8.3 Omówienie włączonych prac

8.3.1.1 CEPAC 2024

Analiza została przeprowadzona przez Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council (CEPAC) w grudniu 2023 r. w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności sotaterceptu dodanego do terapii podstawowej w odniesieniu do samej terapii podstawowej u pacjentów z PAH. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy oraz perspektywę płatnika publicznego.

W modelu uwzględniono stany zdrowia zdefiniowane jako różne klasy wg WHO FC oraz zgon. Wszyscy pacjenci rozpoczynali od klasy II lub III. W ciągu pierwszych 24 tygodni mogli zmieniać klasę na wyższą lub niższą, lub pozostawać w tej samej. Po tym czasie możliwe było jedynie pogorszenie lub stabilizacja (pozostanie w tej samej klasie). W przypadku, gdy pacjent znalazł się w klasie IV WHO FC, dożylna prostacyklina była dodawana do terapii podstawowej.

W porównaniu do terapii podstawowej, leczenie sotaterceptem powodowało wydłużenie czasu bez objawów, zwiększenie wyników QALY oraz LY. Jednak przy rocznym koszcie sotaterceptu równym 400 000 USD, podanie sotaterceptu skutkowało znacznie wyższym całkowitym kosztem dla płatnika. Inkrementalny wynik koszt/QALY wyniósł 2 380 000 USD/QALY. Wszystkie wyniki przedstawiono w Tab. 44. W przeprowadzonej analizie probabilistycznej wykazano, że żaden z prawdopodobnych wyników nie znalazł się poniżej progu opłacalności kosztowej równego od 50 000 USD do 200 000 USD.

Tab. 44. Wyniki analizy CEPAC 2024

Porównanie	Koszt/dodatkowy rok bez objawów w spoczynku	Koszt/QALY	Koszt/LY
Sotatercept +terapia podstawowa vs terapia podstawowa	1 046 000 USD	2 380 000 USD/QALY	1 792 000 USD/LY

LY – lata życia; QALY – lata życia skorygowane o jakość.

9 Aneks 4. Przegląd wartości użyteczności

9.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.10.2024 r

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pulmonary arterial hypertension	28 504
#2	pulmonary artery hypertension	42 995
#3	pulmonary hypertension	85 433
#4	lung hypertension	34 808
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	95 261
#6	PAH OR PHT OR PHTN OR IPAH OR FPAH	34 489
#7	#5 OR #6	118 669
#8	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	38 355
#9	#7 AND #8	202

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla pacjentów z PAH w rozróżnieniu na klasy WHO FC (I-IV),
- jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L,
- publikacje pełnotekstowe,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym,
- prace przeprowadzone jedynie w Azji,
- raporty przypadków/badania obserwacyjne.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,

- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

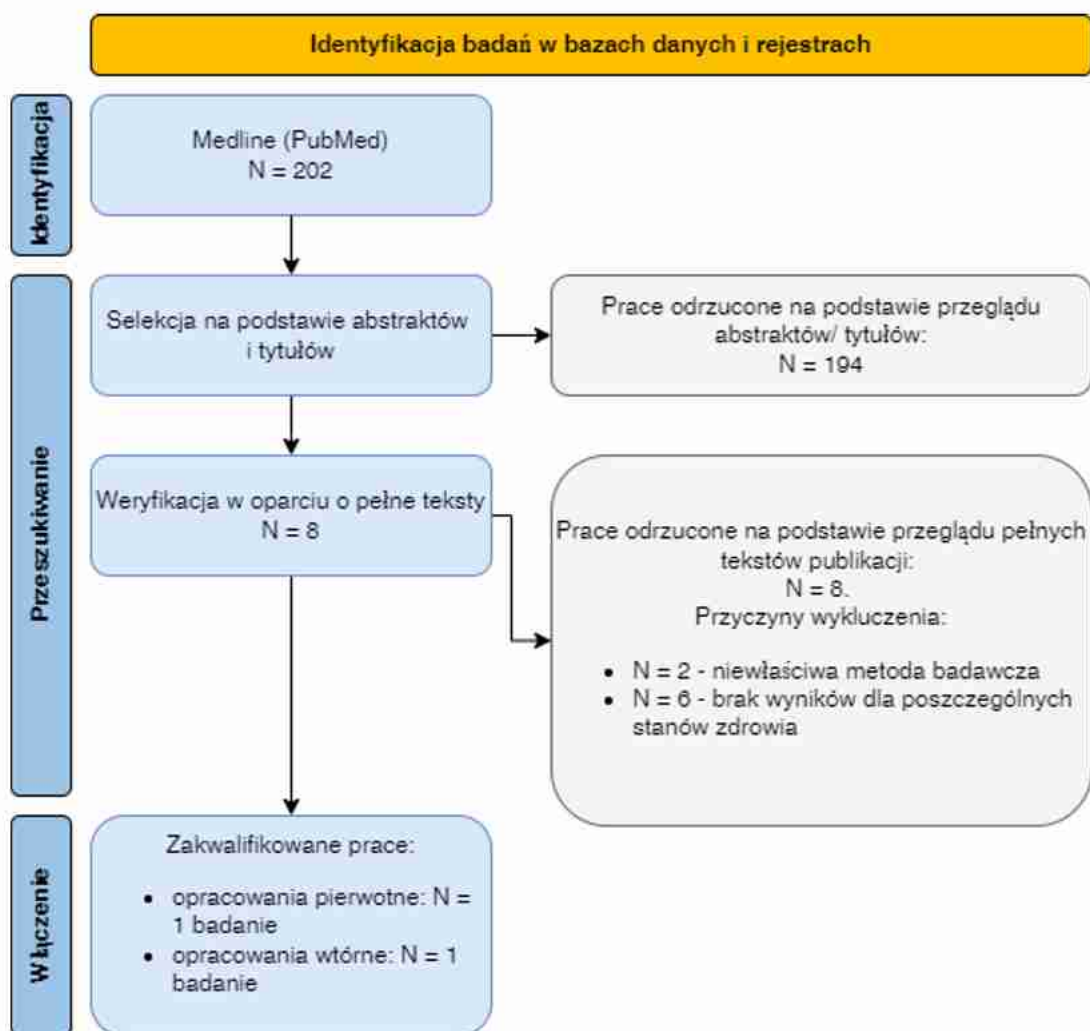
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

9.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 202 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 10 prac, które zweryfikowano następnie w oparciu o pełne teksty. Ostatecznie włączono 2 prace: 1 badanie pierwotne oraz 1 przegląd systematyczny. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 11).

Rys. 11. Selekcja badań do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA)



Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 46) oraz prac wykluczonych (por. Tab. 47) z przeglądu użyteczności.

Tab. 46. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Gu 2016	Gu S, Hu H, Dong H. Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Aug;34(8):751-70. doi: 10.1007/s40273-016-0395-y. PMID: 26951248.
2.	Nefees 2023	Nafees B, de Freitas HM, Beaudet A, Todd E, Gin-Sing W. A Health State Utility Study to Elicit Societal Values Associated with Pulmonary Hypertension. Patient Prefer Adherence. 2023 Aug 25;17:2119-2130. doi: 10.2147/PPA.S400061. PMID: 37650045; PMCID: PMC10464901.

Tab. 47. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Sarzyńska K, Świątoniowska-Lonc N, Dudek K, Jonas K, Kopec G, Gajek J, Jankowska-Polańska B. Quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2021 Aug;25(15):4983-4998. doi: 10.26355/eurev_202108_26455. PMID: 34355370.	Niewłaściwa metoda badawcza.
2.	Dytrych V, Kuchar J, Ambroz D, Kunstyr J, Grus T, Lindner J, Linhart A, Jansa P. Long-term experience with implantable treprostinil pumps in pulmonary arterial hypertension. <i>Bratisl Lek Listy</i> . 2020;121(5):356-361. doi: 10.4149/BLL_2020_057. PMID: 32356433.	Brak wyników dla poszczególnych klas WHO FC.
3.	Safdar Z, Tamez E, Frost A, Guffey D, Minard CG, Entman ML. Collagen Metabolism Biomarkers and Health Related Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Int J Cardiovasc Res</i> . 2015;4(2):10.4172/2324-8602.1000198. doi: 10.4172/2324-8602.1000198. PMID: 26366423; PMCID: PMC4566997.	Brak wyników dla poszczególnych klas WHO FC.
4.	Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, Angalakuditi M. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2009 Oct;25(10):2479-85. doi: 10.1185/03007990903210066. PMID: 19686085.	Brak wyników dla poszczególnych klas WHO FC.
5.	Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest</i> . 2008 Jan;133(1):183-9. doi: 10.1378/chest.07-0592. PMID: 18187744.	Brak wyników dla poszczególnych klas WHO FC.
6.	Halimi L, Marin G, Molinari N, Gamez AS, Boissin C, Suehs CM, Vachier I, Bourdin A. Impact of psychological factors on the health-related quality of life of patients treated for pulmonary arterial hypertension. <i>J Psychosom Res</i> . 2018 Feb;105:45-51. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.12.003. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29332633.	Niewłaściwa metoda badawcza.
7.	Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, Huang Y, Jansa P, Jing ZC, Kilpatrick D, Langleben D, Rosenkranz S, Menezes F, Fritsch A, Nikkho S, Humbert M. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. <i>Lancet Respir Med</i> . 2016 May;4(5):361-71. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27067479.	Brak wyników dla poszczególnych klas WHO FC.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
8.	Ivarsson B, Hesselstrand R, Rådegran G, Kjellström B. Health-related quality of life, treatment adherence and psychosocial support in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Chron Respir Dis</i> . 2019 Jan-Dec;16:1479972318787906. doi: 10.1177/1479972318787906. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30011997; PMCID: PMC6302968.	Brak wyników dla poszczególnych klas WHO FC.

9.3 Omówienie włączonych prac

9.3.1 Gu 2016

Celem badania było zbadanie jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQOL) pacjentów z PAH oraz podsumowanie czynników na nią wpływających. Przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w wielu bazach danych (PubMed, Web of Knowledge, ScienceDirect, OVID, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data, Chongqing VIP and SinoMed), aby zidentyfikować prace opublikowane pomiędzy latami 2000 i 2015, oceniające HRQOL pacjentów z PAH. Wyniki były weryfikowane i ekstrahowane niezależnie przez dwóch analityków. Wśród 3392 zidentyfikowanych abstraktów w przeszukiwaniu wstępnym, odnaleziono 20 tytułów, które włączono do analizy. W badaniach wykorzystywano różne narzędzia oceniające stan zdrowia, wśród których kwestionariusz SF-36 (*36-item Short Form Survey*) był najczęściej wykorzystywany.

Do przeglądu włączono ostatecznie 20 publikacji, z czego w jednej raportowano użyteczności zmierzone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D dla poszczególnych klas WHO FC.

W publikacji raportowano wyniki z badania Wikens 2010, uzyskane na początku badania:

- dla populacji całkowitej: 0,62 (0,16);
- NYHA II: 0,73 (0,16);
- NYHA III: 0,55 (0,20);
- NYHA IV: 0,54 (0,06).

Poniższe wyniki uzyskano po 3 miesiącach od interwencji:

- dla populacji całkowitej: 0,61 (0,21);
- NYHA II: 0,69 (0,14);
- NYHA III: 0,55 (0,21);
- NYHA IV: 0,39 (0,38).

9.3.2 Nafees 2023

Badanie podzielono na dwie różne części. W pierwszej części celem było zdefiniowanie najważniejszych stanów zdrowia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym oraz w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym. W tej części badania przeprowadzono przegląd literatury oraz rozmowy wśród pacjentów oraz służby zdrowia. W drugiej części badania prze-

przewodzą ocenę użyteczności stanów zdrowia wykorzystując metodę EQ-5D z wykorzystaniem skali TTO (ang. *time trade-off*) oraz VAS (ang. *visual analog scale*). W części drugiej badania rekrutowano pacjentów, którzy jak najbliżej reprezentowali ogólną populację Wielkiej Brytanii, w takich kwestiach jak wiek i płeć.

Do badania włączono 200 pacjentów w wieku średnio 39,9 lat (SD=15,7), spośród których 42% stanowili mężczyźni. Poniżej zestawiono wyniki użyteczności otrzymane dla poszczególnych stanów zdrowia, z wykorzystaniem metody TTO:

- WHO FC II: 0,813 (SD=0,163);
- WHO FC III: 0,590 (SD=0,343);
- WHO FC IV: 0,281 (SD=0,463);
- Hospitalizacja związana z PAH: 0,245 (SD=0,490);

oraz z wykorzystaniem skali VAS:

- WHO FC II: 65,74 (SD=15,13);
- WHO FC III: 44,22 (SD=18,81);
- WHO FC IV: 24,30 (SD=20,56);
- Hospitalizacja związana z PAH: 20,82 (SD=20,35).

10 Aneks 5. Tablice trwania życia

Tab. 48. Roczne ryzyko zgonu w podziale na mężczyzn i kobiety

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety
0	0,004120	0,003140
1	0,000240	0,000190
2	0,000190	0,000160
3	0,000150	0,000140
4	0,000130	0,000120
5	0,000110	0,000110
6	0,000100	0,000100
7	0,000090	0,000100
8	0,000090	0,000100
9	0,000100	0,000100
10	0,000100	0,000110
11	0,000110	0,000120
12	0,000130	0,000130
13	0,000150	0,000140
14	0,000190	0,000160
15	0,000240	0,000180
16	0,000310	0,000200
17	0,000390	0,000230
18	0,000480	0,000250
19	0,000580	0,000260
20	0,000660	0,000280
21	0,000740	0,000280
22	0,000800	0,000290
23	0,000850	0,000290
24	0,000900	0,000300
25	0,000950	0,000300
26	0,001000	0,000310
27	0,001060	0,000320
28	0,001120	0,000330
29	0,001190	0,000350
30	0,001260	0,000370
31	0,001340	0,000400
32	0,001430	0,000430
33	0,001530	0,000470
34	0,001640	0,000520
35	0,001770	0,000570
36	0,001910	0,000610
37	0,002060	0,000670
38	0,002220	0,000720
39	0,002380	0,000770
40	0,002540	0,000830
41	0,002720	0,000890
42	0,002910	0,000970

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety
43	0,003130	0,001050
44	0,003380	0,001150
45	0,003670	0,001270
46	0,004000	0,001410
47	0,004370	0,001560
48	0,004790	0,001740
49	0,005250	0,001930
50	0,005750	0,002150
51	0,006290	0,002380
52	0,006890	0,002640
53	0,007550	0,002910
54	0,008280	0,003210
55	0,009070	0,003540
56	0,009930	0,003900
57	0,010870	0,004300
58	0,011900	0,004760
59	0,013020	0,005280
60	0,014260	0,005880
61	0,015640	0,006550
62	0,017170	0,007280
63	0,018860	0,008080
64	0,020660	0,008920
65	0,022540	0,009810
66	0,024460	0,010760
67	0,026400	0,011780
68	0,028320	0,012910
69	0,030290	0,014170
70	0,032340	0,015570
71	0,034540	0,017150
72	0,036930	0,018910
73	0,039610	0,020870
74	0,042600	0,023030
75	0,045930	0,025410
76	0,049620	0,028070
77	0,053750	0,031090
78	0,058310	0,034510
79	0,063390	0,038460
80	0,069140	0,043090
81	0,075710	0,048530
82	0,083180	0,054860
83	0,091760	0,062310
84	0,101410	0,070890
85	0,112030	0,080580
86	0,123450	0,091300
87	0,135500	0,103030
88	0,147920	0,115540
89	0,160710	0,128840

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety
90	0,173870	0,142940
91	0,187440	0,157880
92	0,201480	0,173640
93	0,216020	0,190250
94	0,231000	0,207610
95	0,246370	0,225630
96	0,262040	0,244170
97	0,277940	0,263080
98	0,293980	0,282200
99	0,310070	0,301380
100	0,326120	0,320440

Źródło: GUS 2023

11 Aneks 6. Współczynnik korygujący

Poniżej przedstawiono oszacowanie wartości średniej współczynnika korygującego dla świadczenia 03.0000.441.02 Program lekowy – leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (por. Tab. 49). Wykorzystano dane z Informatora o umowach, nt. współczynnika korygującego dla ww. świadczenia na podstawie danych dla szpitala, w którym było najwięcej raportowanych świadczeń.

Tab. 49. Szacowanie średniej współczynnika korygującego

Województwo	Współczynnik
Dolnośląski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Kujawsko-Pomorski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Lubelski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Łódzki Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Małopolski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Mazowiecki Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Podkarpacki Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Podlaski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Pomorski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Śląski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Warmińsko-Mazurski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Wielkopolski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Zachodniopomorski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	1,77
Średnia	1,77

Źródło: Informator o umowach

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu	14
Rys. 2. Dopasowane modele parametryczne dla krzywych przeżycia	20
Rys. 3. Dopasowane modele parametryczne dla krzywych ryzyka zgonu.....	21
Rys. 4. Wykres tornado ICUR dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja bez RSS	54
Rys. 5. Wykres tornado ICUR dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja z RSS ...	54
Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja bez RSS	55
Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja bez RSS	55
Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania terapii sotatercept + BGT vs BGT – wersja z RSS	56
Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania sotatercept + BGT vs BGT – wersja z RSS	56
Rys. 10. Selekcja badań do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA)	71
Rys. 11. Selekcja badań do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA) ...	74

Spis tabel

Tab. 1. Ceny rozważanego leku w wersji bez RSS	12
Tab. 2. Ceny rozważanego leku w wersji uwzględniającej RSS	12
Tab. 3. Opis poszczególnych stanów zdrowia występujących w modelu.....	14
Tab. 4. Charakterystyka początkowa pacjentów	15
Tab. 5. Struktura wejściowa klas WHO FC	16
Tab. 6. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi klasami WHO FC.....	17
Tab. 7. Prawdopodobieństwa związane z przeszczepieniem płuca/serca	18
Tab. 8. Ryzyko zdarzeń niepożądanych na podstawie badania STELLAR.....	21
Tab. 9. Zestawy użyteczności wykorzystane w analizie	22
Tab. 10. Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie	23
Tab. 11. Średnia cena za 1 mg leków uwzględnionych w ramach terapii podstawowej	24
Tab. 12. Dane dotyczące dawkowania poszczególnych leków uwzględnione w analizie.....	25
Tab. 13. Struktura stosowania poszczególnych leków – scenariusz podstawowy.....	26
Tab. 14. Struktura stosowania poszczególnych leków – analiza wrażliwości	27
Tab. 15. Struktura stosowania poszczególnych leków – terapia dwulekowa.....	27
Tab. 16. Struktura stosowania poszczególnych leków – terapia trzylekowa	28
Tab. 17. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z podaniem leków	29
Tab. 18. Koszt całkowity hospitalizacji związanych z podaniem leków	30
Tab. 19. Koszt jednostkowy świadczeń w ramach standardowej opieki	31
Tab. 20. Roczny koszt świadczeń w ramach standardowej opieki	32
Tab. 21. Roczny koszt standardowej opieki z podziałem na klasy WHO FC	32
Tab. 22. Koszt hospitalizacji i przeszczepienia płuca	33
Tab. 23. Waga punktowa/taryfa opieki terminalnej	34
Tab. 24. Cena punktu rozliczeniowego – opieka terminalna.....	34
Tab. 25. Koszt opieki terminalnej	34
Tab. 26. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej	35
Tab. 27. Szczegóły scenariuszowej analizy wrażliwości	40
Tab. 28. Walidacja wewnętrzna: Porównanie prognozowanych vs obserwowana struktura pacjentów w poszczególnych grupach WHO FC.....	42
Tab. 29. Walidacja wewnętrzna: Porównanie prognozowanych vs obserwowane wartości śmiertelności lub transplantacji płuca/serca	43
Tab. 30. Walidacja wewnętrzna: Porównanie prognozowanych vs obserwowane wartości hospitalizacji związanej z PAH pacjentów	44
Tab. 31. Zgodność bazowej charakterystyki pacjentów w badaniach STELLAR i REVEAL....	45

Tab. 32. Zgodność prognozowanej wartości LY dla terapii podstawowej w modelu z danymi zewnętrznymi	46
Tab. 33. Wyniki analizy podstawowej – Sotatercept + BGT vs BGT	47
Tab. 34. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant bez RSS – sotatercept + BGT vs BGT	48
Tab. 35. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości, wariant z RSS – sotatercept + BGT vs BGT	51
Tab. 36. Przybliżone obliczenia w przykładowym modelu MCDA.....	58
Tab. 37. Kwota refundacji poszczególnego leku w 2024 r.	63
Tab. 38. Szacowanie ceny za 1 mg	64
.....	
.....	66
.....	
.....	68
Tab. 41. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukiwania: 17.10.2024	69
Tab. 42. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 20.11.2024	69
Tab. 43. Wykaz prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych	71
Tab. 44. Wyniki analizy CEPAC 2024.....	72
Tab. 45. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 04.10.2024 r	73
Tab. 46. Wykaz prac włączonych w przeglądzie użyteczności	75
Tab. 47. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności	75
Tab. 48. Roczne ryzyko zgonu w podziale na mężczyzn i kobiety	78
Tab. 49. Szacowanie średniej współczynnika korygującego	81

Bibliografia

- 37/2024/D SOZ** Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29.03.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
- 10/2024/D SOZ** ZARZĄDZENIE NR 10/2025/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 3 lutego 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43480/Zarzadzenie-10_2025_DSOZ, dostęp: 30.04.2025
- 100/2024 ZLC** Zlecenia MZ 2024. dokonania analizy oraz przygotowania raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej i wydania rekomendacji, w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r., poz. 1352).
- 29/2025/DGL** Zarządzenie nr 29/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24.04.2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
- 54/2024/DSOZ** Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29.05.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hopycyjna
- 120/2024/DSOZ** ZARZĄDZENIE NR 120/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarzadzenie-120_2024_DSOZ, dostęp: 29.04.2025
- 10/2025/D SOZ** Zarządzenie Nr 10/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.02.2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- AE Uptravi** Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego - analiza ekonomiczna. Kraków, 2019
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/278/AW/Uptravi_CUA_17.12.2019_czarna.pdf, dostęp: 13.09.2024
- AE Veletri** Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza ekonomiczna.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/077/AW/077_AW_OT_4351_23_VELETRI_TNP_CUA_07.09.2017.pdf, dostęp: 02.01.2025
- AWA Uptravi** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Analiza Weryfikacyjna.
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/278/AWA/OT.4331.63.2019_Uptravi_\[seleksypag\]_TNP_KD_KW_AS_MM_BIP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/278/AWA/OT.4331.63.2019_Uptravi_[seleksypag]_TNP_KD_KW_AS_MM_BIP.pdf)
- AKL Sotatercept 2025** [redacted]. Winrevair® (sotatercept) w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza Kliniczna 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

APD		Winrevair® (sotatercept) w leczeniu
Sotatercept 2025		pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza Problemu Decyzyjnego 2025.
Bernstein 2018	Bernstein EJ, Bathon JM, Lederer DJ. Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation. <i>Rheumatology</i> (United Kingdom). 2018;57(5):831-834. doi:http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex527.	
BIA		Winrevair® (sotatercept) w leczeniu
Sotatercept 2025		pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, 2025, Analiza wpływu na budżet.
BNP-PL 2023	PAH Epidemiology Report. Database of Pulmonary Hypertension in Polish Population. Edition 2023. https://skp.ptkardio.pl/wp-content/uploads/2024/02/Epidemiologia-TNP-i-CTEPH.pdf	
Boucly 2020	Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, Beurnier A, Bourdin A, Bouvaist H, Bulifon S, Chabanne C, Chaouat A, Cottin V, Dauphin C, Degano B, De Groote P, Favrolt N, Feng Y, Horeau-Langlard D, Jevnikar M, Jutant EM, Liang Z, Magro P, Mauran P, Mocer P, Mornex JF, Palat S, Parent F, Picard F, Pichon J, Poubeau P, Prévot G, Renard S, Reynaud-Gaubert M, Riou M, Roblot P, Sanchez O, Seferian A, Tromeur C, Weatherald J, Simonneau G, Montani D, Humbert M, Sitbon O. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2021 Oct 1;204(7):842-854. doi: 10.1164/rccm.202009-3698OC. PMID: 34185620.	
CADTH seleksyng 2022	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews: Selexipag. Accessed June 3, 2022. https://www.cadth.ca/selexipag	
ChPL Adempas	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/adempas-epar-product-information_pl.pdf , Ostatni dostęp: 17.12.2024.	
ChPL Flolan	http://chpl.com.pl/data_files/ecalta.pdf , Ostatni dostęp: 17.12.2024.	
ChPL Opsumit	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opsumit-epar-product-information_pl.pdf , Ostatni dostęp: 17.12.2024.	
ChPL Remodulin	http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-04_pl-spc-1mg-updates_sep12-var017+022g-from_agency_5nov12.pdf , ostatni dostęp: 07.05.2025	
ChPL Reviato	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf , Ostatni dostęp: 17.12.2024.	
ChPL Treacleer	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/procedural-steps/tracleer-epar-procedural-steps-taken-authorisation_pl.pdf , Ostatni dostęp: 17.12.2024.	
ChPL Uptravi	https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160512134249/anx_134249_pl.pdf , ostatni dostęp: 07.05.2025	
ChPL Ventavis	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ventavis-epar-product-information_en.pdf , Ostatni dostęp: 17.12.2024.	
COMPERA	Hoepfer MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, Staehler G, Vizza CD, Gall H, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Park DH, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Skowasch D, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Seyfarth HJ, Held M, Dumitrescu D, Tsangaris I, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Klose H, Claussen M, Lange TJ, Rosenkranz S. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Respir J</i> . 2022 Jul 7;60(1):2102311. doi: 10.1183/13993003.02311-2021. PMID: 34737226; PMCID: PMC9260123.	
Coyle 2016	Coyle K, Coyle D, Blouin J, et al. Cost effectiveness of first-line oral therapies for pulmonary arterial hypertension: a modelling study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016;34(5):509-520.	

- Davies 2018** Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Patient Preference Adherence*. 2018;12:1079-1088. <https://doi.org/10.2147/PPA.S160662>
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Selexipag: Tablet 200 microgram, Tablet 400 microgram, Tablet 600 microgram, Tablet 800 microgram, Tablet 1 mg, Tablet 1.2 mg, Tablet 1.4 mg, Tablet 1.6 mg; Uptravi®
- Di Tanna 2020** Di Tanna, G.L., Urbich, M., Wirtz, H.S. *et al.* Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* 39, 211-229 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00984-6>
- ESC/ERS 2022** Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. Oct 11 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- Golicki 2019** Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics*. Sep 2019;37(9):1165-1176. doi:10.1007/s40273-019-00811-7
- GUS 2023** Trwanie życia w 2023 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>, ostatni dostęp: 2024.10.16.
- Hernandez Alava M, 2018** Hernandez Alava M, Wailoo A, Grimm S, Pudney S, Gomes M, Sadique Z, Meads D, O'Dwyer J, Barton G, Irvine L. EQ-5D-5L versus EQ-5D-3L: The Impact on Cost Effectiveness in the United Kingdom. *Value Health*. 2018 Jan;21(1):49-56. doi: 10.1016/j.jval.2017.09.004. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29304940.
- ICER 2020** Institute for Clinical and Economic Review. ICER's Reference Case for Economic Evaluations: Principles and Rationale. 2020.
- ICER's Reference Case for Economic Evaluations 2020** Institute for Clinical and Economic Review. ICER's Reference Case for Economic Evaluations: Principles and Rationale. 2020.
- Komunikat DGL 2025** Komunikat DGL z 26/03/2025. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8751.html>, dostęp: 22.04.2025
- Kopeć 2020** Kopeć, G., Kurzyna, M., Mroczek, et al.. (2020). Characterization of patients with pulmonary arterial hypertension: data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *Journal of clinical medicine*, 9(1), 173.
- M.P. 2021 poz. 883** Warszawa, dnia 27 września 2021 r. Poz. 883 UCHWAŁA NR 110 RADY MINISTRÓW z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich.
- MCDA 2020** Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Konsorcjum MCDA. Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020. Polska
- NFZ IOU** NFZ. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy>
- Obwieszczenie Prezesa GUS 2024** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na->

	poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html, dostęp: 31.10.2024
PAP 2023	https://www.pap.pl/mediaroom/1568374%2Cnadciśnienie-płucne-wciąż-zbyt-późno-diagnozowane.html , Ostatni dostęp: 19.12.2024.
Pickard 2015	Pickard AS, Law EH, Jiang R, et al. United States valuation of EQ-5D-5L health states using an international protocol. <i>Value in Health</i> . 2019;22(8):931-941.
Pizzicato 2022	Pizzicato LN, Nadipelli VR, Governor S, et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource utilization, and cost among adults with pulmonary arterial hypertension in the United States. <i>Pulmonary Circulation</i> . 2022;12(2):e12090.
PULSAR	Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM, Preston IR, Souza R, Waxman A, Escribano Subias P, Feldman J, Meyer G, Montani D, Olsson KM, Manimaran S, Barnes J, Linde PG, de Oliveira Pena J, Badesch DB; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2021 Apr 1;384(13):1204-1215. doi: 10.1056/NEJMoa2024277. PMID: 33789009.
Raport refundacyjny 2025	Raport refundacyjny dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń - grudzień 2024 roku. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/5,strona.html , dostęp: 22.04.2025
REVEAL	Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. <i>Chest</i> . 2015;148(4):1043-1054.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika
SOTERIA	Preston IR, Badesch D, Ghofrani H-A, et al. A Long-Term Follow-Up Study of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Interim Results of SOTERIA. <i>Eur Respir J</i> 2025; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01435-2024).
STELLAR	Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2023 Apr 20;388(16):1478-1490. doi: 10.1056/NEJMoa2213558. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36877098.
Tran-Duy 2021	Tran-Duy A, Morrisroe K, Clarke P, et al. Cost-Effectiveness of Combination Therapy for Patients With Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Arterial Hypertension. <i>J Am Heart Assoc</i> . Apr 6 2021;10(7):e015816. doi:10.1161/jaha.119.015816
Uchwała nr 88 Rady Ministrów 2024	Uchwała Rady Ministrów z 13 sierpnia 2024 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2024-2025.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Rady NFZ. Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html , dostęp: 22.04.2024
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

- Wittenberg 2019** Wittenberg E, James LP, Prosser LA. Spillover Effects on Caregivers' and Family Members' Utility: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2019 Apr;37(4):475-499. doi: 10.1007/s40273-019-00768-7. PMID: 30887469.
- Yan 2024** Yan J, Xie S, Johnson JA, et al. Canada population norms for the EQ-5D-5L. *Eur J Health Econ*. Feb 2024;25(1):147-155. doi:10.1007/s10198-023-01570-1
- Zozaya 2022** Zozaya, N., et al. (2022). The economic burden of pulmonary arterial hypertension in Spain. *BMC pulmonary medicine*, 22(1), 105.