



**Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego
Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym
nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według
klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej**

Mgr Krzysztof Łach
Mgr Regina Sierocka
Mgr Jakub Wiśniewski
Mgr Natalia Wiśniewska
Mgr Katarzyna Pszczółkowska
Mgr Ewa Stawowczyk
Dr n. med. Paweł Kawalec

Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012 roku)



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 14

00-638 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa

Os. Mozarta 1/29; 31-232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com;

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

Mgr Krzysztof Łach (K.Ł.): opracowanie aspektów klinicznych i epidemiologicznych problemu decyzyjnego.

Mgr Regina Sierocka (R.S.): korekta merytoryczna aspektów klinicznych i epidemiologicznych problemu decyzyjnego.

Mgr Jakub Wiśniewski (J.W.): aktualizacja aspektów klinicznych i epidemiologicznych problemu decyzyjnego.

Mgr Natalia Wiśniewska (N.W.): korekta merytoryczna i redakcyjna aspektów klinicznych i epidemiologicznych problemu decyzyjnego.

Mgr Katarzyna Pszczółkowska (K.P.): opracowanie aspektów refundacyjno-kosztowych problemu decyzyjnego.

Mgr Ewa Stawowczyk (E.S.): korekta merytoryczna i redakcyjna aspektów refundacyjno-kosztowych problemu decyzyjnego, aktualizacja części refundacyjno-kosztowej.

Dr n. med. Paweł Kawalec (P.K.): kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji analizy.

Konflikt interesów: Opracowanie finansowane przez Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Mgr Krzysztof Łach – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Regina Sierocka – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Jakub Wiśniewski – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Natalia Wiśniewska – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Katarzyna Pszczółkowska – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Mgr Ewa Stawowczyk – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Dr n. med. Paweł Kawalec – wynagrodzenie Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	4
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	6
Streszczenie	7
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego	10
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	11
2.1. Opis problemu zdrowotnego (definicja).....	11
2.2. Klasyfikacja tętniczego nadciśnienia płucnego.....	12
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego	17
2.4. Diagnostyka i objawy oraz monitorowanie tętniczego nadciśnienia płucnego	19
2.5. Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego	22
2.6. Tętnicze nadciśnienie płucne jako choroba ultraradka	23
2.7. Rokowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym	25
2.8. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego	27
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>)	31
2.10. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce (programy lekowe)	37
3. Analizowana populacja	43
4. Oceniana technologia wnioskowana	43
5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne)	44
5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne – refundowane lub nierefundowane) dla produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)	44
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych).....	50
6. Efekty zdrowotne	56
7. Analiza rekomendacji finansowych agencji HTA dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według WHO.....	57
7.1. Technologia wnioskowana (Adcirca®, tadalafil) oraz analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	57
7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (Adcirca®, tadalafil) oraz jej komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie i Australii	58
8. Aspekty kosztowe finansowania technologii medycznej ze środków publicznych.....	64
8.1. Kalkulacja kosztu stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)	66
8.2. Koszt finansowania ze środków publicznych tadalafilu oraz substancji obecnych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”	66
8.3. Pozostałe koszty związane z terapią tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego.....	73
9. Podsumowanie	76
10. Bibliografia.....	78
11. Spis tabel, rysunków	84
12. Aneks.....	85
12.1. Charakterystyka technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Adcirca® (tadalafil)	85
12.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych – komparatorów	87
12.3. Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie	95

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
6MWT	ang. <i>6-Minute Walk Test</i> ; 6-minutowy test chodu
ACCF	ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i> ; Amerykańska Akademia Kardiologiczna
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Klatki Piersiowej
AEPC	ang. <i>Association for European Paediatric Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologii Pediatrycznej
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Serca
ALK-1	ang. <i>Activin Receptor-Like Kinase 1</i> ; Gen Aktywinoreceptoropodobnej Kinazy Typu 1
ANA	ang. <i>Anti-Nuclear Antibodies</i> ; Przeciwciała przeciwjądrowe
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APAH	ang. <i>Associated Pulmonary Hypertension</i> ; Tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATS	ang. <i>American Thoracic Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska agencja oceny technologii medycznych
BMP2	ang. <i>Bone Morphogenetic Protein Receptor Type II</i> ; Receptor Typu 2. Morfogenetycznego Białka Kości
BNP	ang. <i>Brain Natriuretic Peptide</i> ; Peptyd natriuretyczny
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
cGMP	ang. <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i> ; Cykliczny Guanozynomonofosforan
CTD	ang. <i>Connective Tissue Diseases</i> ; Choroby tkanki łącznej
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
ERA	ang. <i>Endotelin Receptor Antagonist</i> ; Antagonista receptora endoteliny
ERS	ang. <i>European Respiratory Society</i> ; Europejskie Towarzystwo Oddechowe
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym klasy III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.



Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
ET-1	Endotelina-1
ET-A	ang. <i>Endotelin Antagonist</i> ; Antagonista endoteliny
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IPAH	ang. <i>Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka agencja oceny technologii medycznych
ISHLT	ang. <i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc
mPAP	ang. <i>Mean Pulmonary Arterial Resistance</i> ; Średnie ciśnienie w tętnicach płucnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut dla Zdrowia i Jakości Klinicznej
NO-cGMP	ang. <i>Nitric Oxide – Cyclic Guanosine Monophosphate</i> ; Tlenek Azotu – Cykliczny Monofosforan Guanozyny
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide</i> ; N-końcowy propeptyd natriuretyczny
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
PAH	ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i> ; Tętnicze nadciśnienie płucne
PAP	ang. <i>Pulmonary Arterial Pressure</i> ; Ciśnienie w tętnicy płucnej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska agencja oceny technologii medycznych
PCWP	ang. <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i> ; Ciśnienie Zaklinowania w Tętnicy Płucnej
PDE	ang. <i>Phosphodiesterase</i> ; Fosfodiesteraza
PHA	ang. <i>Pulmonary Hypertension Association</i> ; Stowarzyszenie Nadciśnienia Płucnego
PHPOL	Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego
PVR	ang. <i>Pulmonary Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń płucnych
RVSP	ang. <i>Right Ventricular Systolic Pressure</i> ; Ciśnienie skurczowe w prawej komorze

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka agencja oceny technologii medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka agencja oceny technologii medycznych
SVR	ang. <i>Systemic Vascular Resistance</i> ; Opór naczyń w krążeniu systemowym
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [61]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO, w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Adcirca® w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (finansowanie w ramach programu lekowego NFZ).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowili chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
- (I) ocenianą technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w ww. wskazaniu (w monoterapii w I lub II rzucie leczenia oraz w duoterapii z iloprostem w II rzucie leczenia),
- (C) komparatorami dla ocenianej technologii lekowej w ww. wskazaniu będą: syldenafil w monoterapii w I rzucie leczenia oraz syldenafil w duoterapii z iloprostem (komparator podstawowy), bozentan, iloprost, treprostynil w II rzucie leczenia,
- (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: poprawą wydolności wysiłkowej, ocenianą na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmianą klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, zmniejszeniem uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borga, ryzykiem wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzykiem zgonu w okresie leczenia, a także profil bezpieczeństwa ocenianych schematów leczenia mierzony ryzykiem wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych i działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem.

Nadciśnienie płucne jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym, jako wzrost średniego

ciśnienia w tętnicy płucnej, który może mieć miejsce w przebiegu określonych chorób. Tętnicze nadciśnienie płucne jest natomiast stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego bez możliwości określenia przyczyny takiego nadciśnienia. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje różne postacie o podobnym obrazie klinicznym i niemal identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym [3].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą rzadko; charakteryzuje się jednak ciężkim przebiegiem, a średnie przeżycie przy braku leczenia wynosi w tej grupie chorych zaledwie 2,8 roku. Z drugiej strony największy postęp w leczeniu nadciśnienia płucnego dokonał się właśnie w przypadku tej grupy pacjentów [3]. Ze względu na rzadkie występowanie tętnicze nadciśnienie płucne zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultrazadką [12], [64].

W chwili postawienia diagnozy większość chorych znajduje się już w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, natomiast w ciągu 2 lat od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego umiera blisko 50% chorych [10]. Pomimo, że wprowadzenie w ostatnich latach specyficznej terapii spowodowało redukcję śmiertelności, jednak w dalszym ciągu tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną [7].

Poza wydłużeniem przeżycia, swoiste leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego doprowadziło do: spowolnienia postępu choroby oraz poprawy wydolności wysiłkowej i jakości życia chorych. Poza leczeniem wspomagającym, w specyficznej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków: antagoniści kanałów wapniowych, prostanoidy, inhibitory receptorów dla endoteliny-1 oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 [3].

Ze względu na obecność fosfodiesterazy typu 5 w naczyniach płucnych, preparaty będące inhibitorami tego enzymu takie jak: syldenafil oraz tadalafil, stosowane dotychczas w zaburzeniach erekcji okazały się skuteczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz kierunku i zakresu analiz: klinicznej oraz ekonomicznej, w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*; NYHA) według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (finansowanie w ramach programu lekowego NFZ).

Celem opracowania jest również określenie zakresu analiz oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Adcirca® w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoekonomicznego.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym dane epidemiologiczne),
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności, zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także z uwzględnieniem pozycji analizowanego produktu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym,
- przedstawienie rekomendacji wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania tadalafilu oraz interwencji alternatywnych (technologii opcjonalnych) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Adcirca® stosowanego w ww. wskazaniu.

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego (definicja)

Nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Hypertension*; PH) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczony w cewnikowaniu prawego serca (RHC), który można zidentyfikować w przebiegu licznych chorób (które zostały sklasyfikowane w sześciu grupach klinicznych o swoistej charakterystyce) [3], [10].

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*; PAH) jest z kolei stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku znanych przyczyn tego nadciśnienia [3], [10]. Schorzenie to obejmuje różne postaci o podobnym obrazie klinicznym i niemal identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym. Należy zwrócić uwagę na sprecyzowanie, że nadciśnienie płucne jest *de facto* objawem innych chorób, a nie chorobą samą w sobie, natomiast tętnicze nadciśnienie płucne jest wynikiem zmian w mikrokrażeniu płucnym, które w zbliżonej postaci mogą występować w różnych chorobach. Zarówno nadciśnienie płucne, jak i tętnicze nadciśnienie płucne mają najprawdopodobniej podobną patogenezę, dlatego mogą być traktowane jako jednorodny zespół chorobowy [10].

Ponieważ rozpoznanie nadciśnienia płucnego wynika z pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej, na które mogą wpływać zmiany w różnych miejscach krążenia płucnego, możemy wyszczególnić także przedwłośniczkowe oraz pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne. Przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne dotyczy zmian w łożysku tętnic płucnych, kiedy ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure* - PCWP) jest prawidłowe (≤ 15 mmHg). Pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne charakteryzuje się zwiększonym ciśnieniem w łożysku żylnym (PCWP > 15 mmHg); należy dodać, że w przypadku, gdy nadciśnienie to wynika jedynie ze zwiększonego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, nazywamy je nadciśnieniem biernym [10].

Poniższa tabela przedstawia hemodynamiczne definicje nadciśnienia płucnego.

Tabela 1. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego [3].

Rodzaj	Cechy*	Grupa kliniczna***
Nadciśnienie płucne	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP) \geq 25 mmHg	wszystkie
Przedwłośniczkowe	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP) \geq 25 mmHg ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PWP) \leq 15 mmHg pojemność minutowa (CO) prawidłowa albo zmniejszona	1. tętnicze nadciśnienie płucne 3. nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc 4. przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne 5. nadciśnienie płucne o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAP) \geq 25 mmHg ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (PWP) $>$ 15 mmHg pojemność minutowa (CO) prawidłowa albo zmniejszona	2. nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca
Bierne	przez płucny gradient ciśnienia (TPG)** \leq 12 mmHg	
Odczynowe (nieproporcjonalnie duże, hiperkinetyczne)	przez płucny gradient ciśnienia (TPG)** $>$ 12 mmHg	

*Pomiary wykonane w spoczynku. **Przez płucny gradient ciśnień (TPG) obliczony jako: różnica średniego ciśnienia w tętnicy płucnej i średniego ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (średnie PAP – średnie PWP). *** Grupy kliniczne zgodne z aktualną klasyfikacją kliniczną nadciśnienia płucnego.

2.2. Klasyfikacja tętniczego nadciśnienia płucnego

Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego ulega wielu zmianom od czasu opracowania pierwszej jej wersji, co miało miejsce podczas konferencji naukowej dotyczącej leczenia tego schorzenia, zorganizowanej przez WHO w 1973 roku. Wprowadzono wtedy podział na dwie kategorie: pierwotne lub wtórne nadciśnienie płucne, w zależności od rozpoznania przyczyny jego powstania lub jej braku [2]. Na drugim i trzecim światowym kongresie poświęconym nadciśnieniu płucnemu, odpowiednio w 1998 i 2003 roku przyjęto klasyfikację Evian-Venice, w której stany chorobowe przebiegające z tętniczym nadciśnieniem płucnym podzielono na pięć grup na podstawie cech patomorfologicznych, patofizjologicznych i specyfiki leczenia [3].

Ostatnia z definicji i klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego przyjęta na konferencji w Dana Point w 2008 roku, została uwzględniona w najnowszych standardach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology; ESC*), dotyczących diagnozowania i leczenia nadciśnienia płucnego zaprezentowanych w sierpniu 2009 roku podczas Kongresu w Barcelonie. Podział ten porządkuje wiedzę dotyczącą patogenezy nadciśnienia płucnego występującego w poszczególnych jednostkach chorobowych, choć utrzymano z klasyfikacji Evian-Venice podstawowy podział nadciśnienia płucnego na 5 głównych grup:

- tętnicze,

- związane z chorobami lewego serca,
- wywołane chorobami płuc lub hipoksemią,
- związane z chorobą zakrzepowo-zatorową,
- uwarunkowane innymi przyczynami [2], [3].

Tabela 2. Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Dana Point, 2008) [3], [10].

1	Tętnicze nadciśnienie płucne	1.1. Idiopatyczne 1.2. „Dziedziczne” 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1, endoglina (z dziedziczną teleangiektazją krwotoczną lub bez niej) 1.2.3. Bez znanej przyczyny 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny 1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH) 1.4.1. Choroby tkanki łącznej 1.4.2. Zakażenie HIV 1.4.3. Nadciśnienie wrotne 1.4.4. Wady wrodzone serca 1.4.5. Schistosomatoza 1.4.6. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne 1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
1'	Tętnicze nadciśnienie płucne (nowa grupa wyodrębniona z grupy 1.)	Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóściczek płucnych
2	Nadciśnienie płucne spowodowane schorzeniami lewej połowy serca	2.1. Zaburzenia czynności skurczowej 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej 2.3. Wady zastawkowe
3	Nadciśnienie płucne towarzyszące schorzeniom płuc i/lub hipoksemii	3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości 3.7. Wady rozwojowe
4	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	-
5	Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie	5.1. Choroby układu krwiotwórczego: choroby rozrostowe szpiku, splenektomia 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza, zapalenie naczyń 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy 5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona metodą dializy

BMPR2 - receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości; ALK-1 - gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1

Pomimo porównywalnych wzrostów ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP) oraz naczyniowego oporu płucnego (PVR) obserwowanych w rozmaitych grupach klinicznych, patomechanizmy, diagnostyka oraz implikacje rokownicze i lecznicze są całkowicie odmienne [3].

Grupa 1 - tętnicze nadciśnienie płucne

Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *Pulmonary Arterial Hypertension; PAH*) tworzące grupę 1. jest grupą chorób charakteryzujących się prawie identycznym obrazem zmian patomorfologicznych oraz hemodynamicznych w mikrokrażeniu płucnym – postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu [10].

Najliczniejszą podgrupę tętniczego nadciśnienia płucnego tworzy idiopatyczne nadciśnienie płucne (ang. *Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: IPAH*), dawniej nazywane pierwotnym nadciśnieniem płucnym, którego przyczyny nie można ustalić [5].

Drugą podgrupę tworzy „dziedziczne nadciśnienie płucne” (ang. *Heritable Pulmonary Arterial Hypertension; HPAH*), które pierwotnie określano terminem „rodzinne nadciśnienie płucne”. Zmiana nazewnictwa wiązała się z odkryciem mutacji pewnych genów prowadzących do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego bez obciążenia wywiadu rodzinnego [2], [3]. Dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje idiopatyczne PAH (IPAH) z mutacjami linii zarodkowych (głównie genu 2. receptora morfogenetycznego białka kości oraz genu receptoropodobnej kinazy aktywiny typu 1 lub genu endogliny) oraz występujące rodzinnie jawne przypadki kliniczne z mutacjami genowymi lub bez nich [3]. Należy dodać, iż potwierdzenie diagnozy w tej specyficznej grupie klinicznej nie wymaga bezwzględnego przeprowadzenia badania genetycznego, ponieważ postępowanie terapeutyczne w całej grupie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym jest identyczne [2].

Kolejną podgrupę stanowią przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego, do którego rozwoju przyczyniły się zmiany wynikające z toksycznego działania substancji lub leków. Substancje te można podzielić na 3 grupy różniące się ryzykiem wywołania tętniczego nadciśnienia płucnego:

- ryzyko zdecydowane: fenfluramina, deksfenfluramina, aminoreks, toksyczny olej rzepakowy, benfluoreks,
- ryzyko możliwe: kokaina, fenylopropanolamina, chemioterapeutyki, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, pergolid, dziurawiec,
- ryzyko prawdopodobne: amfetamina, L-triptofan, metaamfetamina,
- ryzyko mało prawdopodobne: palenie tytoniu, doustne środki antykoncepcyjne, estrogen/y [3].

Go grupy 1 zaliczono także nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (ang. *Associated Pulmonary Arterial Hypertension; APAH*), których obraz kliniczny może być podobny do idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego, a obraz histopatologiczny jest identyczny, jak w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym. Należy tu wymienić nadciśnienie tętnicze związane z:

- chorobami tkanki łącznej,
- wrodzonym przeciekiem krwi z krążenia systemowego do płucnego,

- nadciśnieniem wrotnym,
- zakażeniem wirusem HIV [2].

Do postaci tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu wybranych chorób (APAH) zaliczono również schistosomatozę, a także tętnicze nadciśnienie płucne spowodowane przewlekłymi postaciami niedokrwistości hemolitycznej (np. talasemia, dziedziczna sferocytoza, stomatocytoza i mikroangiopatyjna niedokrwistość hemolityczna) [3].

Na konferencji w Dana Point zmodyfikowano klasyfikację nadciśnienia płucnego wywołanego obecnością wrodzonych przecieków systemowo-płucnych. W tej grupie wyróżniono: zespół Eisenmengera, tętnicze nadciśnienie płucne związane z przeciekiem systemowo-płucnym, tętnicze nadciśnienie płucne związane z małymi ubytkami w przegrodzie międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej oraz tętnicze nadciśnienie płucne po operacji korekcyjnej wady wrodzonej serca [2], [3]. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym [3].

Rodzaj	Definicja
Zespół Eisenmengera	Obejmuje wszystkie przecieki systemowo-płucne wywołane dużymi ubytkami, które prowadzą do znacznego zwiększenia naczyniowego oporu płucnego oraz są przyczyną przecieków odwróconych – płucno-systemowych bądź dwukierunkowych. W jego przebiegu stwierdza się sinicę, erytrocytozę oraz zajęcie narządów.
Tętnicze nadciśnienie płucne związane z przeciekami systemowo-płucnymi	Obejmuje przecieki systemowo-płucne wywołane umiarkowanymi i dużymi ubytkami, które prowadzą do dużego lub umiarkowanego zwiększenia naczyniowego oporu płucnego. W jego przebiegu nie stwierdza się obecności sinicy w spoczynku.
Tętnicze nadciśnienie płucne w przypadku małych ubytków (populacja pacjentów dorosłych)	Obraz kliniczny zbliżony do idiopatycznego nadciśnienia płucnego. Do małych ubytków zaliczono: <ul style="list-style-type: none"> • ubytek przegrody międzykomorowej o efektywnej średnicy poniżej 1 cm w badaniu elektrokardiograficznym, • ubytek przegrody międzyprzedsionkowej o efektywnej średnicy poniżej 2 cm w badaniu elektrokardiograficznym.
Tętnicze nadciśnienie płucne po operacjach korekcyjnych serca	Obejmuje tętnicze nadciśnienie płucne: <ul style="list-style-type: none"> • utrzymujące się po wykonaniu operacji korygującej wadę serca, • powracające po kilku bądź kilkunastu miesiącach po wykonaniu operacji korygującej wadę serca bez resztkowych zmian wrodzonych czy ubytków pochodzenia operacyjnego.

Grupa 1' – choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włósniczek płucnych

Z grupy pierwszej obejmującej tętnicze nadciśnienie płucne wyodrębniono także nową grupę – 1', do której zakwalifikowano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z niezwykle rzadką chorobą zarostową naczyń płucnych oraz hemangiomatozą włósniczek (mikrowaskulopatią płucną) [10]. Jednoznaczna klasyfikacja wymienionych jednostek chorobowych jest trudna ze względu na

wiele podobieństw w przebiegu klinicznym przy jednoczesnych istotnych różnicach i/lub podobieństwach w odniesieniu do idiopatycznego, tętniczego nadciśnienia płucnego (IPAH) [2], [10].

Grupa 2 – nadciśnienie tętnicze wywołane chorobą lewej części serca

Grupa 2. obejmuje nadciśnienie płucne związane z chorobami lewej komory, lewego przedsionka i wadami zastawki mitralnej i aortalnej. Choroby lewej części serca stanowią około 70% przypadków nadciśnienia płucnego wykazywanego podczas badań echokardiograficznych [10].

Częstość występowania nadciśnienia płucnego wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca narasta wraz z postępowaniem upośledzenia wyrażonego klasą czynnościową. Nadciśnienie płucne może mieć do 60% chorych z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory i do 70% z izolowaną dysfunkcją rozkurczową [3].

Grupa 3 – nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

Grupa 3. obejmuje wiele schorzeń, w tym: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, śródmiąższowe choroby płuc, zaburzenia wentylacji pęcherzykowej, przewlekłą ekspozycję na niskie ciśnienie parcjalne tlenu związane z przebywaniem na dużej wysokości, a także zaburzenia oddychania podczas snu (np. bezdech senny) [3].

Grupa 4 – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

Do grupy 4. zaliczane są przypadki nadciśnienia płucnego spowodowane przewlekłymi schorzeniami zakrzepowymi i/lub zatorowymi takimi jak: zakrzepowo-zatorowe zwężenie bliższej części tętniczek płucnych, zakrzepowo-zatorowe zwężenie dalszej części tętniczek płucnych, niezakrzepowe zatory płucne spowodowane guzami, pasożytami lub innym materiałem [3].

Ostra zatorowość płucna jest częstą chorobą, nierzadko nierozpoznaną, która nawet pomimo leczenia może przejść w przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Z danych statystycznych wynika, że u 0,5–5% pacjentów po epizodzie ostrej zatorowości płucnej w ciągu 2 lat dochodzi do rozwoju zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego [10].

Grupa 5 – nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub nieznanym patomechanizmie

Ostatnia, czyli 5. grupa obejmuje inne przyczyny nadciśnienia płucnego, w tym: choroby krwi i układu krwiotwórczego, choroby układowe, takie jak - sarkoidoza lub histiocytoza, zaburzenia metaboliczne, schorzenia tarczycy, choroba Gauchera, obturacja naczyń przez guz lub włóknienie [3], [10].

Patogeneza nadciśnienia płucnego w tych chorobach jest często niejasna i wieloczynnikowa. Jedyną skuteczną metodą leczenia nadciśnienia płucnego w tej grupie jest usunięcie bezpośredniego czynnika wyzwalającego [10].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka tętniczego nadciśnienia płucnego

Do najlepiej poznanych mechanizmów etiopatogenetycznych nadciśnienia płucnego należy hipoksja pęcherzykowa. Powstaje ona na skutek niedostatecznej miejscowej lub uogólnionej wentylacji pęcherzyków i prowadzi do przerostu mięśniówki gładkiej w tętniczkach płucnych. Tętnicze nadciśnienie płucne może być również związane z chorobą tkanki łącznej, wrodzoną wadą przeciekową (L/P), nadciśnieniem wrotnym, zakażeniem HIV, lekami, środkami chemicznymi [9].

Procesy inicjujące zmiany patologiczne w tętniczym nadciśnieniu płucnym nadal nie są dokładnie poznane, jakkolwiek wiadomo, że choroba ta ma etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typ komórek. Wzrost naczyniowego oporu płucnego wynika z różnych mechanizmów, na które składają się m.in.: skurcz naczyniowy, przebudowa naczyń płucnych z proliferacją i zawężaniem światła, zapalenie i zakrzepica [3].

Niewątpliwie wczesną cechą choroby jest dysfunkcja śródbłonna w tętnicy płucnej, która wiąże się ze skurczem naczyń spowodowanym brakiem równowagi między śródbłonkowymi czynnikami naczyniorozkurczowymi (wazodylatacyjnymi) i antyproliferacyjnymi, takimi jak, m.in. tlenek azotu i prostacyklina, a czynnikami naczynioskurczowymi takimi jak: endotelina-1 oraz tromboksan A2 [6].

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zaobserwowano również obniżone stężenia innych substancji o działaniu wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym, np. wazoaktywnego peptydu jelitowego [10]. W rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego istotną rolę mogą również odgrywać komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego). U chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykazano zaburzenia prozakrzepowe, a skrzepliny stwierdza się zarówno w małych dystalnych tętnicach płucnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych [3].

W miarę postępu nadciśnienia płucnego dochodzi do przebudowy naczyń, która charakteryzuje się proliferacją oraz hamowaniem apoptozy komórek w obrębie ściany naczyń. Przebudowa naczyń polegająca na proliferacji obejmuje kilka rodzajów komórek: śródbłonna, mięśni gładkich, jak i fibroblasty. Klony komórek śródbłonna rozrastają się tworząc sieci, które są charakterystyczną dla tego stanu zmianą histopatologiczną. Natomiast proliferacja komórek mięśni gładkich i miofibroblastów prowadzi do przerostu błony środkowej, przerostu i włóknienia błony wewnętrznej (koncentryczne, ekscentryczne) i rozrostu przydanki z umiarkowanymi naciekami okołonaczyniowymi.

Z kolei, uszkodzenie macierzy komórkowej spowodowane aktywacją elastazy, nacieki z komórek zapalnych oraz zakrzepica *in situ* zmniejszają pole przekroju poprzecznego małych tętnic płucnych, co prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca [6], [10].

Zmiany patologiczne dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych (< 500 μm średnicy). Żyły płucne typowo pozostają niezmienione [3].

Na rozwój tętniczego nadciśnienia płucnego mają wpływ również predyspozycje genetyczne, zwłaszcza w przypadkach tak zwanego rodzinnego nadciśnienia płucnego. Rodzinne nadciśnienie płucne dziedziczone jest jako cecha autosomalna i przeważa u kobiet. Podłoże genetyczne rozwoju nadciśnienia płucnego stanowią prawdopodobnie mutacje w genach białek tworzących kaskadę informacji wewnątrzkomórkowej związanej z działaniem na komórkę substancji wazoaktywnych oraz regulujących proliferację. U około 50-60% osób z rodzinnym nadciśnieniem płucnym zidentyfikowano mutację genu kodującego receptor białka morfogenetycznego kości typu 2 (BMPR-2). Mimo, że w grupie chorych z rodzinnym nadciśnieniem płucnym stwierdza się obciążenie rodzinne i określone mutacje genetyczne, to wtórne czynniki wyzwalające wzrost oporu płucnego – mutacje te – są wciąż trudne do określenia [5].

W przypadku idiopatycznego, tętniczego nadciśnienia płucnego (*IPAH*), zarówno podłoże genetyczne, jak i czynniki wyzwalające kaskadę procesów patologicznych na obecnym poziomie wiedzy pozostają nieuchwytnie [5].

Do wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego predysponuje również nadużywanie lub też zatrucie określonymi lekami lub związkami o charakterze toksycznym, takimi jak np.: fenfluramina, deksfenfluramina, aminoreks, kokaina, amfetamina, L-tryptofan lub toksyczny olej rzepakowy [3], [9]. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, a paleniem tytoniu, otyłością czy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych lub antykoncepcyjnych [5].

Z kolei, w przypadku wrodzonych połączeń tętniczo-żylnych (ubytek przegrody międzykomorowej lub przedsionkowej, przetrwały przewód Botalla, wspólny pień tętniczy) wystąpienie tętniczego nadciśnienia płucnego jest konsekwencją odpowiedzi naczyń płucnych na zwiększony napływ krwi wynikający z przecieku lewo-prawego. Podobnie jak w innych rodzajach tętniczego nadciśnienia płucnego, odpowiedź ta obejmuje wazokonstrykcję, przebudowę ścian naczyń krwionośnych oraz procesy zapalne i zakrzepowe. Prowadzi też do tych samych zmian histopatologicznych w mikrokrażeniu płucnym i w efekcie do zwiększenia oporu płucnego. Kiedy opór płucny przewyższa opór systemowy, przeciek odwraca się i rozwija się zjawisko Eisenmengera [5].

W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono jednak związku przyczynowo-skutkowego, a jedynie wykazano dodatnią korelację pomiędzy istniejącym schorzeniem, a wystąpieniem tętniczego nadciśnienia płucnego.

2.4. Diagnostyka i objawy oraz monitorowanie tętniczego nadciśnienia płucnego

2.4.1. Objawy i diagnostyka tętniczego nadciśnienia płucnego

Przyczyny pierwotnego, tętniczego nadciśnienia płucnego nie są jednoznacznie określone, rozpoznanie opiera się więc w głównej mierze na wykluczeniu chorób, w wyniku których może rozwinąć się nadciśnienie płucne. Cały proces diagnostyczny ukierunkowany jest na wykrycie pierwotnego, tętniczego nadciśnienia płucnego poprzez stopniowe eliminowanie innych przyczyn.

Przyczynami opóźnienia pomiędzy pierwszymi objawami, a rozpoznaniem nadciśnienia płucnego są: duszność, osłabienie, męczliwość, omdlenia i bóle dławicowe. Te mało swoiste objawy) pojawiają się zazwyczaj wyłącznie przy wysiłku, a jedynie w najbardziej zaawansowanych przypadkach można zaobserwować dolegliwości spoczynkowe [3], [10].

Typowymi objawami przedmiotowymi w nadciśnienia płucnego są: wzmożona akcentacja II tonu nad tętnicą płucną, unoszenie prawokomorowe, szmer niedomykalności trójdzielnej oraz cechy niewydolności prawokomorowej: wypełnienie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe oraz przesięki w jamach surowiczych [10].

Ze względu na niejednoznaczność objawów pierwotnego nadciśnienia płucnego, rozpoznanie najczęściej opiera się w głównej mierze na wykluczeniu chorób, w wyniku których może rozwinąć się nadciśnienie płucne. Istotne jest ustalenie najczęstszych przyczyn nadciśnienia płucnego, czyli chorób lewej części serca oraz chorób płuc [3].

Należy również zwrócić uwagę na objawy chorób wywołujących nadciśnienie płucne lub z nim współistniejących np. zmiany skórne w chorobach tkanki łącznej (np. teleangiektazje, sklerodaktylia), czy zmiany osłuchowe w chorobach płuc [10].

Do podstawowych badań wykorzystywanych w diagnozowaniu tętniczego nadciśnienia płucnego należą:

- elektrokardiogram (EKG),
- RTG klatki piersiowej,
- badanie echokardiograficzne,

- spirometria,
- tomografia klatki piersiowej [3].

Echokardiografia jest podstawową metodą diagnostyczną, która umożliwia wstępne rozpoznanie nadciśnienia płucnego oraz w wielu przypadkach potwierdzenie jego przyczyny. W badaniu echokardiograficznym można oszacować ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej oraz obserwować zjawiska pośrednio sugerujące rozwój nadciśnienia płucnego [10].

Do badań podstawowych, potwierdzających tętnicze nadciśnienie płucne należy również **cewnikowanie prawego serca**. Badanie to pozwala ocenić nasilenie zaburzeń hemodynamicznych i sprawdzić reaktywność naczyń krążenia płucnego. W trakcie cewnikowania oceniane są takie parametry jak: częstotliwość akcji serca, ciśnienie w prawym przedsionku, ciśnienie zaklinowania we włóscinkach płucnych, pojemność minutowa serca, ciśnienie systemowe krwi, naczyniowy opór płucny i systemowy oraz wysycenie tlenem krwi tętniczej i mieszanej krwi żyłnej [16].

2.4.2. Klasyfikacja czynnościowa nadciśnienia płucnego według nasilenia objawów

Narzędziem służącym do klasyfikacji ciężkości objawów nadciśnienia płucnego w czasie przebiegu tej choroby jest klasyfikacja czynnościowa zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (*NYHA*) zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Klasyfikacja ta stosowana jest głównie do oceny ciężkości objawów niewydolności układu sercowo-naczyniowego [3].

Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego [3], [6].

Klasa	Opis
I	Bez ograniczeń zwykłej aktywności fizycznej – zwykła aktywność fizyczna nie nasila duszności, zmęczenia, nie wywołuje bólu w klatce piersiowej ani zasłabnięć.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dyskomfortu w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna nasila duszność, zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dyskomfortu w spoczynku, ale minimalna, zwykła aktywność fizyczna nasila duszność i zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.
IV	Niemożliwość podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej, mogą wystąpić objawy prawokomorowej niewydolności serca, w spoczynku może występować duszność i/lub zmęczenie, a objawy są nasilone przez niemal każdą aktywność fizyczną.

Klasyfikacja NYHA jest oparta na zależności pomiędzy występowaniem objawów klinicznych (zmęczenie, duszność), a wielkością wywołującego je wysiłku. Klasyfikacja ta obejmuje cztery klasy:

- klasa I – aktywność fizyczna bez ograniczeń,
- klasa II – łagodne ograniczenie aktywności fizycznej,
- klasa III – umiarkowane ograniczenie wydolności fizycznej,

- klasa IV – niemożność wykonywania jakiegokolwiek wysiłku bez wystąpienia dolegliwości [3].

Identyfikacja odpowiedniej klasy klinicznej tętniczego nadciśnienia płucnego wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych, takich jak: czynnościowe testy płucne z gazometrią tętniczą, tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej, spiralnej tomografii komputerowej i angiografii, ultrasonografia jamy brzusznej oraz badań biochemicznych i immunologicznych krwi [11].

2.4.3. Monitorowanie przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego

U pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego bardzo istotne jest właściwe monitorowanie progresji choroby i/lub skuteczności stosowanego leczenia. Poza badaniami inwazyjnymi wykonywanymi okresowo, istotne miejsce zajmują proste, nieinwazyjne testy czynnościowe pozwalające na powtarzalne kontrolowanie ograniczenia wydolności fizycznej pacjenta z nadciśnieniem płucnym. W celu obiektywnej oceny wydolności wysiłkowej u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym przeprowadza się **test sześciominutowego marszu** (ang. *6-Minute Walk Test*, 6MWT) i **spiroergometryczną próbę wysiłkową** [3].

Podstawową zmienną oznaczaną w teście 6MWT jest dystans, pokonywany przez pacjenta w ciągu 6. minut. Parametr ten odzwierciedla poziom tolerancji wysiłku lub inaczej wydolność fizyczną pacjenta. W czasie testu 6MWT można również oznaczać inne zmienne: zmęczenie, duszność (oceniane przy użyciu zmodyfikowanej skali Borga) oraz saturację tlenem [4]. Zmiana dystansu w teście 6MWT stanowi zwykle pierwszorzędowy punkt końcowy w większości pierwotnych badań klinicznych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie mniej jednak test ten nie jest dostatecznie zwalidowany dla poszczególnych podgrup tętniczego nadciśnienia płucnego, a jego wartość jest uzależniona od takich czynników jak: masa ciała, wzrost, płeć, wiek oraz stopień motywacji pacjenta [3], [4].

Inne badania wykonywane w trakcie diagnozowania oraz kontroli stanu pacjenta z rozpoznaniem tętniczym nadciśnieniem płucnym to:

- gazometria krwi tętniczej,
- stężenie NT-proBNP (N-końcowego propeptydu natriuretycznego) lub BNP (peptydu natriuretycznego),
- morfologia krwi,
- badanie spirometryczne i/lub pletyzmograficzne
- oznaczenie przeciwciał przeciwko HIV (wirusowi nabytego upośledzenia odporności),
- oznaczenie miana przeciwciał przeciwjądrowych ANA,

- badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej przeprowadzone wraz z badaniem dopplerowskim żył doprowadzających i odprowadzających krew z wątroby [3].

W procesie diagnozowania tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i monitorowania leczenia choroby wykorzystuje się również test Borga pozwalający na subiektywną ocenę stopnia duszności w skali 10-stopniowej [63].

2.5. Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego

2.5.1. Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce

W Polsce, idiopatyczne nadciśnienie płucne występuje u około 35 – 70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe choroby prowadzące do tętniczego nadciśnienia płucnego zapadalność ogółem wynosi około 4-5 przypadków na milion populacji. Średnia wieku pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują prawie dwa razy częściej niż mężczyźni [12].

W Polsce dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego schorzenia uzyskuje się dzięki wprowadzeniu w roku 2007 rejestru tętniczego i zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (PHPOL; Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego). Zbierane w ramach rejestru dane pozwalają na określenie stopnia zaawansowania choroby oraz terapii wspomagającej i swoistej, a także kwalifikacji i leczenia interwencyjnego w polskiej populacji chorych na nadciśnienie płucne [15].

Dane rejestru PHPOL stanowią pomocne narzędzie w podejmowaniu decyzji o finansowaniu terapii nadciśnienia płucnego w ramach programu terapeutycznego NFZ (aktualnie określanego jako program zdrowotny lub lekowy NFZ). Bieżące wprowadzanie do rejestru danych pacjentów kwalifikujących się do programu pozwala na kontrolę prawidłowości ordynacji leków stosowanych w nadciśnieniu płucnym. Wizyty kontrolne realizowane w ramach programu pozwalają na monitorowanie skuteczności leczenia i rokowania pacjentów z nadciśnieniem płucnym [15].

2.5.2. Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego na Świecie

Zapadalność na tętnicze nadciśnienie płucne w zachodnim świecie szacowana jest na 1,5 – 5 nowych przypadków na milion ludności rocznie. Zgodnie z danymi uzyskanymi z dużych badań populacyjnych, obecnie na każdy milion ludności, od 15 do 26 pacjentów cierpi na tętnicze nadciśnienie płucne [35], [36]. Choroba wydaje się częściej występować u kobiet niż u mężczyzn. Wskaźnik występowania choroby u kobiet w stosunku do mężczyzn oceniany jest na 1,7 – 1,9 do 1,0. [35], [37]. W populacji

tej dominują kobiety, często młode, u których od początku objawów do rozpoznania mijają średnio 3 lata [10]. Idiopatyczne, tętnicze nadciśnienie płucne jest rozpoznawane u pacjentów w wieku wynoszącym średnio 37 lat [13]. W chwili postawienia diagnozy większość chorych znajduje się już w III lub IV klasie czynnościowej według WHO, natomiast w ciągu 2 lat od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego umiera blisko 50% chorych [10]. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w każdej fazie życia, jednak dane pochodzące z rejestrów prowadzonych w Stanach Zjednoczonych wskazują na najczęstsze zachorowania pomiędzy 40-50 rokiem życia [37].

Według danych przedstawionych na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2009 roku, najliczniejszą populację stanowią chorzy, u których nadciśnienie płucne wynika z niewydolności lewej komory serca (grupa 2.) lub schorzeń płuc (grupa 3.). Szacuje się, że nadciśnienie płucne rozwija się u 60% pacjentów z ostrą skurczową niewydolnością lewej komory serca oraz u 50% pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc [3].

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą rzadko, charakteryzuje się jednak najcięższym przebiegiem, a średnie przeżycie przy braku leczenia wynosi w tej grupie zaledwie średnio 2,8 roku. Z drugiej strony największy postęp w leczeniu nadciśnienia płucnego dokonał się właśnie w przypadku tej grupy pacjentów [3].

Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1. wg klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego) ze względu na rzadkie występowanie zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje zdrowotne w USA, Australii i Japonii za chorobę ultraradką [12], [64].

Trzy dekady temu, średni czas przeżycia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wynosił mniej niż 3 lata, a jedyne dostępne wtedy leki były nieselektywne wazodylatory [2]. W ostatnich latach wprowadzenie specyficznej terapii spowodowało 43% redukcję śmiertelności i 61% zmniejszenie liczby hospitalizacji. W dalszym ciągu jednak tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą nieuleczalną i jest związane z ryzykiem wysokiej śmiertelności [7].

2.6. Tętnicze nadciśnienie płucne jako choroba ultraradka

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce (rozdział 2.5.), analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób ultraradkich**.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie określa się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 000 osób [39], [40]. Natomiast

w Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [42]. Informuje ona, że **choroba ultraradka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób**.

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 7 000 chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [40], [43]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3 - 2,6 miliona pacjentów [44]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [45].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [39], [40], [46]. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą.

W Polsce w dniu 21 lipca 2008 roku został powołany przez Ministra Zdrowia Zespół ds. Chorób Rzadkich [47]. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy. W skład Zespołu wchodzi przedstawiciele: Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, a także przedstawiciele środowisk lub organizacji pozarządowych zrzeszających osoby cierpiące na choroby rzadkie, przemysłu farmaceutycznego i naukowców. Prace Zespołu służą dążeniu do zapewnienia dostępu do informacji, diagnostyki, terapii i opieki dla chorych na choroby rzadkie. W oparciu o rekomendacje Zespołu Minister Zdrowia podejmuje decyzję o zakwalifikowaniu świadczenia jako gwarantowanego i objęcia odpowiednim mechanizmem finansowania: wykazy leków refundowanych, programy lekowe i inne [47], [48].

W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację Planu lub Strategii w dziedzinie chorób rzadkich, najlepiej nie później niż przed końcem 2013 roku, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego, wraz z celami i mechanizmami ich

monitorowania; a także przyjęcie zaleceń europejskiego projektu na rzecz opracowania krajowych planów zwalczania rzadkich chorób [44].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [40].

Przyznanie statusu leku sierocego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,
- brak jest alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [39].

Oceniany produkt leczniczy Adcirca® w dniu 30 listopada 2009 roku otrzymał desygnację Komitetu ds. Leków Sierocych jako lek sierocy we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II i III według klasyfikacji czynnościowej WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych (efektywność leku potwierdzona w idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym oraz tętniczym nadciśnieniu płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń) [66].

Mając na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych dotkniętych chorobą, produkt leczniczy Adcirca® stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

2.7. Rokowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym

Rokowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym jest zawsze poważne. Średni okres przeżycia pacjentów chorych na pierwotne, tętnicze nadciśnienie płucne określa się na około 2,8 roku [14]. Szczególnie złe rokowanie dotyczy kobiet w ciąży, które wiąże się z 30–50% śmiertelnością u pacjentek z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym [3].

Istnieje wiele parametrów klinicznych, czynnościowych, echokardiograficznych, hemodynamicznych czy biochemicznych mających znaczenie prognostyczne. Ich rola w rokowaniu wzrasta, gdy są analizowane łącznie [11].

Do najważniejszych parametrów mających znaczenie prognostyczne należą:

- klasa wydolności czynnościowej wg klasyfikacji NYHA,
- stopień wydolności wysiłkowej oceniany m.in. w teście 6MTW (wartość mniejsza niż średnio 300 metrów oraz jednoczesna desaturacja powyżej 10% wskazuje na pogorszenie przebiegu choroby),
- parametry hemodynamiczne np. średnie ciśnienie w prawej tętnicy płucnej, pojemność minutowa serca, ciśnienie w prawym przedsionku serca,
- parametry echokardiograficzne np. wielkość prawego przedsionka, badania krwi w celu oznaczenia biomarkerów takich jak m.in.: mocznik, mózgowy peptyd natriuretyczny (typu B), troponina T, adrenomodulina, serotonina [3], [9].

Tabela 5. Rokowanie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [3], [7].

Oceniany parametr	Lepsze rokowanie	Gorsze rokowanie
Objawy niewydolności prawokomorowej	Nie	Tak
Progresja objawów choroby	Powolna	Szybka
Omdlenia	Nie występują	Występują
Klasa czynnościowa wg WHO	I, II	IV
Wynik testu 6MTW	Dłuższy niż 500 metrów	Krótszy niż 300 metrów
Poziom mózgowego peptydu natriuretycznego w surowicy (BNP/NT-proBNP)	W granicach normy	Znacznie podwyższony i rosnący
Ergospirometria	Szczytowe O ₂ > 15 ml/min/kg	Szczytowe O ₂ < 12 ml/min/kg
Echokardiografia	Brak płynu w osierdziu	Płyn w osierdziu
Parametr hemodynamiczny	RAP < 8 mmHg** lub CI ≥ 2,5 L/min/m ² #	RAP > 15 mmHg lub CI ≤ 2,0 L/min/m ²

**RAP – ciśnienie w prawej tętnicy, # CI – indeks serca (pojemność minutowa serca przeliczona na m² powierzchni ciała).

W poszczególnych klasach klinicznych istotne znaczenie rokownicze ma sama wysokość nadciśnienia płucnego [11].

Dane z rejestrów prowadzonych trzy dekady temu (1981-1985) dotyczących 194 pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym szacują medianę przeżycia na 2,8 lat. Jedno, dwu i pięcioroczne współczynniki przeżycia szacowane są na odpowiednio: 68%, 38% i 34%. [49]. Tymczasem jednak prognoza przeżycia na podstawie danych z rejestrów prowadzonych w ostatnich latach jest bardziej optymistyczna. Jednoroczny współczynnik przeżycia szacowany jest między 83 % a 88%, natomiast dla trzyletniej prognozy współczynnik ten wynosi od 58% do 72% [50].

2.8. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego obejmuje ocenę ciężkości choroby, zalecenia ogólne, postępowanie uzupełniające, ocenę reaktywności naczyń płucnych, oszacowanie skuteczności skojarzenia różnych leków i interwencji.

W przypadku chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym istotne jest postępowanie niefarmakologiczne, polegające na ograniczeniu aktywności fizycznej, unikaniu przebywania na wysokości > 1 500 m n.p.m., zapobieganiu infekcjom górnych dróg oddechowych, a także stosowaniu skutecznych metod antykoncepcji [3].

Na leczenie farmakologiczne składa się tzw. leczenie standardowe, niemające bezpośredniego wpływu na patologiczne zmiany w obrębie tętniczek płucnych oraz stosowanie nowych leków, działających na naczynia krążenia płucnego. Z kolei, leczenie swoiste obejmuje zarówno celowaną terapię farmakologiczną, jak i leczenie interwencyjne.

2.8.1. Farmakoterapia celowana

Wdrożenie do leczenia nowoczesnych leków modulujących działanie naturalnych substancji rozszerzających lub kurczących naczynia oraz regulujących proliferację stało się możliwe dzięki coraz lepszemu poznaniu molekularnej patofizjologii tętniczego nadciśnienia płucnego [5].

Aktualne leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego jest skierowane przede wszystkim na redukcję oporu płucnego, która w sposób pośredni, prowadzi do poprawy funkcji prawej komory [3].

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków:

- antagoniści kanału wapniowego,
- prostanoidy,
- inhibitory receptorów dla endoteliny-1,
- inhibitory fosfodiesterazy typu 5 [3], [13].

Antagoniści kanału wapniowego

Ze względu na działanie wazodylatacyjne stosowane są u niewielkiej grupy chorych z dodatnim testem wazoreaktywności w ostrej próbie hemodynamicznej. Najczęściej stosowane preparaty to **nifedypina** (o przedłużonym uwalnianiu, dla chorych z wolną czynnością serca) oraz **diltiazem** (dla chorych z tachykardią). Leczenie rozpoczyna się od małych dawek, które następnie są podnoszone do granicy tolerancji leku przez pacjenta [7].

Prostacyklina i jej pochodne

Wykazany u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne spadek syntezy prostacykliny w śródbłonku naczyniowym zapoczątkował badania nad wpływem przewlekłego stosowania jej egzogennych analogów. **Prostacyklina i jej pochodne** mają już udokumentowane korzystne działanie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (*PAH*), poprzez wpływ naczyniorozszerzający, antyagregacyjny, cytoprotekcyjny i antyproliferacyjny, wyrażające się spadkiem oporu płucnego i wzrostem indeksu sercowego [5], [7].

Najszerzej przebadane **pochodne prostacykliny** to: **epoprostenol** do stosowania w ciągłym wlewie dożylnym, **iloprost** podawany wziewnie oraz dożylnie, **treprostynil** podawany dożylnie i podskórnym oraz **beraprost** podawany doustnie [7].

Antagoniści receptorów endotelinowych

Należą do grupy leków stosowanych w tzw. terapii celowanej tętniczego nadciśnienia płucnego. **Endotelina-1** jest peptydem produkowanym m.in. przez komórki śródbłonka naczyniowego i substancją działającą silnie wazokonstrykcyjnie [5]. Inhibitory receptorów dla endoteliny-1 w sposób selektywny lub nieselektywny blokują receptory endotelinowe A i/lub B w komórkach mięśni gładkich naczyń płucnych, znosząc działanie endoteliny-1 na łożysko płucne. Zmniejszają również opór systemowy, zwiększają rzut minutowy serca bez wzrostu czynności serca oraz wykazują działanie antymitotycznie. Przedstawiciele tej grupy leków to stosowane doustnie **bozentan**, **ambrisentan** i **sitaksentan** [7].

Pomimo możliwych różnic aktywności obu typów receptorów, leki wybiórczo działające na receptory A i B oraz leki nieselektywnie wiążące się z oboma typami receptorów cechują się najprawdopodobniej zbliżoną skutecznością w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [3].

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Naczynia płucne zawierają znaczne ilości fosfodiesterazy typu 5. Zahamowanie aktywności tego enzymu powoduje rozszerzenie naczyń płucnych poprzez aktywację szlaku tlenu azotu – cykliczny monofosforan guanozyny (NO–cGMP). Leki blokujące fosfodiesterazę typu 5 (**syldenafil**, **tadalafil**, **wardenafil**), stosowane dotychczas w zaburzeniach erekcji okazały się skuteczne u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Mają one ponadto działanie antyproliferacyjne [7].

Sildenafil (Revatio®) został zarejestrowany do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego przez FDA oraz EMA w 2005 roku. **Tadalafil** (Adcirca®) uzyskał rejestrację FDA dla tego wskazania w 2009 roku, a rejestrację EMA – w 2008 roku. Trzeci lek z tej klasy, **wardenafil**, nie został jeszcze zarejestrowany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [6].

Sildenafil jest lekiem najczęściej stosowanym w terapii skojarzonej. Z kolei, zaletą **tadalafilu** jest możliwość stosowania go raz na dobę. W jednym randomizowanym badaniu klinicznym (o akronimie PHIRST-1) [51] przeprowadzonym wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych tadalafilami w dawce 5, 10, 20 lub 40 mg raz dziennie stwierdzono korzystny wpływ preparatu na wydolność fizyczną, objawy, hemodynamikę i czas do pogorszenia klinicznego. Gdy podawano dawkę najwyższą, obserwowano także trwałość efektu leczniczego [3], [7].

Zarówno **syildenafil**, jak i **tadalafil** są wskazane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, u których występują objawy o nasileniu od niewielkiego do umiarkowanie ciężkiego (II i III klasa czynnościowa według WHO). Ze względu na kryteria włączenia pacjentów przyjęte w podstawowych badaniach klinicznych o akronimach: SUPER (dotyczy sildenafilu) [67] oraz PHIRST-1 (dotyczy tadalafilu) [51], brak dowodów potwierdzających celowość stosowania tych leków u pacjentów z nasilonymi objawami (tj. w IV klasie czynnościowej, dystans w teście 6MWT <100 metrów), a także u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w I klasie czynnościowej według WHO lub z wynikiem testu 6MWT wynoszącym powyżej 450 metrów [6].

Pomimo, że wyniki niektórych badań klinicznych wskazują na przydatność **inhibitorów fosfodiesterazy typu 5** w leczeniu chorych z wtórnym nadciśnieniem płucnym, rejestracja FDA nie obejmuje tego wskazania; również dowody potwierdzające korzyści z leczenia w tym przypadku są ograniczone [6].

Terapia skojarzona

U chorych, u których monoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, można rozważyć terapię skojarzoną. Oznacza to jednoczesne stosowanie więcej niż jednej klasy leków swoistych dla tętniczego nadciśnienia płucnego, np.: leków z grupy inhibitorów dla receptora endoteliny-1, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, prostanoidów i nowych substancji. **Terapia skojarzona obejmująca najczęściej dwa leki z różnych grup terapeutycznych stała się już postępowaniem standardowym** w wielu specjalistycznych ośrodkach zajmujących się leczeniem nadciśnienia płucnego pomimo, że długoterminowa skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo takiej terapii nie zostały do końca potwierdzone [1], [3].

Inne leki

Pomimo postępów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego brak możliwości pełnego zniesienia objawów choroby. Również poprawa szans przeżycia pacjentów z tą chorobą nadal jest niezadowalająca. W związku z tym bada się inne strategie lecznicze ukierunkowane na rozmaite zmiany patofizjologiczne, mające dać poprawę objawową i umożliwiające dodatkowo polepszenie

rokowania. Obecnie prowadzone są badania fazy II i III, obejmujące zastosowanie takich substancji aktywnych jak:

- NO-niezależne stymulatory i aktywatory cGMP,
- wazoaktywny peptyd jelitowy w inhalacji,
- nieprostanooidowe substancje agonistyczne w stosunku do receptora prostaglandynowego,
- inhibitory receptora endoteliny o podwójnym działaniu na oba receptory endotelinowe na poziomie tkankowym,
- inhibitory kinazy tyrozynowej (inhibitory płytkopochodnego czynnika wzrostu),
- antagoniści serotoniny [3].

2.8.2. Leczenie zabiegowe

U chorych, u których choroba postępuje pomimo leczenia farmakologicznego, można wykonać zabieg **septostomii przedsionkowej** lub **przeszczepu płuc lub płuc i serca**.

Przeszczep płuc (jednego lub obu) albo serca i płuc jest wskazany u chorych z nadciśnieniem płucnym w zaawansowanym okresie choroby, w klasie czynnościowej III lub IV według klasyfikacji WHO. Wyniki leczenia chorych po przeszczepie obu płuc są lepsze w porównaniu do uzyskanych po przeszczepie jednego płuca. Trzy- i pięcioletnie przeżycie u chorych po przeszczepie płuc oraz płuc i serca wynosi odpowiednio 55% i 45% [14].

Septostomia przedsionkowa to zabieg paliatywny, wykonywany w ciężkich postaciach nadciśnienia tętniczego. Według aktualnych rekomendacji zabieg ten stosuje się w przypadku pacjentów z niewydolnością krążenia w III lub IV klasie według WHO z nawracającymi omdleniami oraz zaostrzeniami niewydolności serca, pomimo leczenia farmakologicznego [3]. Septostomia przedsionkowa jest obciążona około 5–10% śmiertelnością [14].

2.8.3. Leczenie wspomagające

Zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego (wspomagającego) nie są poparte badaniami z randomizacją, a opierają się przede wszystkim na opiniach ekspertów [3].

Zmiany zakrzepowe w naczyniach krwionośnych oraz zaburzenia szlaków krzepnięcia i fibrynolizy, jakie bardzo często stwierdzano w badaniach patomorfologicznych u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, a także możliwa obecność nieswoistych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. niewydolności serca i unieruchomienia, stanowią podstawę naukową do podawania **doustnych leków przeciwzakrzepowych** w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [3].

Przewlekłe doustne leczenie antykoagulacyjne powinna być wdrożone u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, dziedzicznym nadciśnieniem płucnym oraz u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wywołanym lekami hamującymi łąknienie. U pozostałych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczenie to należy włączyć po rozważeniu ryzyka powikłań krwotocznych [7].

Zdekompensowana niewydolność prawej komory serca prowadzi do zatrzymania płynów, podwyższenia ośrodkowego ciśnienia żylnego, przekrwienia wątroby i obrzęków obwodowych stąd u większości pacjentów konieczne jest stosowanie **leków moczopędnych**. Nie ma jednoznacznych zaleceń, czy ma to być diuretyk pętlowy, tiazyd czy też spironolakton; o wyborze leku decyduje lekarz prowadzący [3], [7].

Nie przeprowadzono badań dotyczących korzyści z **tlenoterapii** w tętniczym nadciśnieniu płucnym, mimo to, w opinii ekspertów, długoterminowa tlenoterapia może być korzystna u chorych z ciśnieniem parcjalnym tlenu w krwi tętniczej poniżej 60 mmHg, jeśli przynosi poprawę w ocenie subiektywnej stanu pacjenta [7].

Leczenie **digoksyną** może mieć uzasadnienie u chorych z tachykardią i tachyarytmiami przedsionkowymi, jakkolwiek jej skuteczność w podawaniu przewlekłym jest nieznana [3], [7].

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

2.9.1. Wytyczne postępowania w tętniczym nadciśnieniu płucnym w Polsce

W zakresie rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego Polskie Towarzystwo Kardiologiczne opiera się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2009 roku, których pełna wersja została przetłumaczona i zamieszczona w suplemencie „Kardiologii Polskiej” [65]. Obowiązujące wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [3] zostały omówione poniżej.

2.9.2. Wytyczne postępowania w tętniczym nadciśnieniu płucnym na terenie Unii Europejskiej

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*; ESC) powstały we współpracy z *European Respiratory Society* (ERS) oraz *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), a także *Association for European Paediatric Cardiology* dotyczące klasyfikacji, diagnozowania oraz leczenia nadciśnienia płucnego zostały przedstawione na Kongresie ESC, który odbył w Barcelonie w sierpniu 2009 roku [1], [3].

Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowane we wrześniu 2009 roku opracowane zostały w oparciu o konsensus z Dana Point. W związku z nieco odmienną rejestracją leków w Europie algorytm leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zawarty w obowiązujących standardach jest nieco inny niż opracowany w konsensusie Dana Point [2].

Stopień wiarygodności danych i siła zaleceń odnoszących się do przedstawionych opcji terapeutycznych są oceniane według zdefiniowanej wcześniej skali, przedstawionej w poniżej tabeli.

Tabela 6. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [3].

Klasa zaleceń (stopień rekomendacji)	
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny.
Klasa II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
Klasa II a	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury.
Klasa II b	Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody.
Klasa III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.
Poziomy wiarygodności danych zgodnie z gradacją dowodów naukowych	
Poziom A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub z meta-analiz.
Poziom B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego sugerują, aby postępowanie wstępne po ustaleniu rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka specjalistycznego.

Podstawą kwalifikacji do tzw. leczenia za pomocą preparatów bezpośrednio wpływających na funkcjonowanie śródbłonna naczyniowego (tzw. „*specific drugs*”) jest wynik ostrego testu wazodylatacyjnego, w którym ocenia się reaktywność naczyń płucnych na inhalację tlenkiem azotu lub dożylnie podaną adenozyne lub prostacyklinę (klasa zaleceń dla postępowania diagnostycznego: w przypadku idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego – I C, dla rodzinnego lub związanego ze schorzeniami tkanki łącznej tętniczego nadciśnienia płucnego – II-b C) [3].

Poniższa tabela zawiera zestawienie preparatów wpływających bezpośrednio na śródbłonek mikrokrazenia płucnego i stosowanych w terapii początkowej tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w II-IV klasie czynnościowej wraz ze stopniem rekomendacji (siłą zaleceń) oraz poziomem wiarygodności.

Tabela 7. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w odniesieniu do początkowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego [3].

Metoda leczenia	Preparat	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności		
		WHO II	WHO III	WHO IV
Antagoniści wapnia	Nifedypina, diltiazem	I-Ca [^]	I-Ca [^]	-
Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I-A	I-A	IIa-C
	Bozentan	I-A	I-A	IIa-C
	Sitaksentan	IIa-C	I-A	IIa-C
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I-A	I-A	IIa-C
	Tadalafil ^{^^}	I-B	I-B	IIa-C
Prostanoidy	Beraprost	-	IIb-B	-
	Epoprostenol (<i>i.v.</i>)	-	I-A	I-A
	Iloprost (inhalacje)	-	I-A	IIa-C
	Iloprost (<i>i.v.</i>)	-	IIa-C	IIa-C
	Treprostynil (<i>s.c.</i>)	-	I-B	IIa-C
	Treprostynil (<i>i.v.</i>)	-	IIa-C	IIa-C
	Treprostynil (inhalacje) ^{^^}	-	I-B	IIa-C

[^] Tylko u osób z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności; klasa zaleceń I dla IPAH, dziedzicznego PAH oraz PAH związanego ze stosowaniem leków anorektycznych, IIa dla APAH. ^{^^} Obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej.

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej od I do III według WHO z pozytywnym wynikiem testu wazodylatacyjnego rekomenduje się terapię za pomocą inhibitorów kanałów wapniowych (stopień rekomendacji – I, poziom wiarygodności – C). Stosowanie inhibitorów kanałów wapniowych w IV klasie czynnościowej nie jest rekomendowane [3]. W przypadku, gdy leczenie blokerami kanałów wapniowych nie przynosi istotnych korzyści klinicznych, powinno zostać włączone leczenie dodatkowe.

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w II klasie czynnościowej Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca stosowanie:

- inhibitorów receptorów dla endoteliny; bozentanu (klasa zaleceń – I A), ambrisentanu (klasa zaleceń – I A), sitaksentanu (klasa zaleceń – II-a C),
- inhibitorów fosfodiesterazy-5; sildenafilu (klasa zaleceń – I A), **tadalafilu** (klasa zaleceń – I B).

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej rekomenduje się stosowanie:

- inhibitorów receptorów dla endoteliny; bozentanu (klasa zaleceń – I A), ambrisentanu (klasa zaleceń – I A), sitaksentanu (klasa zaleceń – I A),
- inhibitorów fosfodiesterazy-5; sildenafilu (klasa zaleceń – I A), **tadalafilu** (klasa zaleceń – I B),
- pochodnych prostacykliny; beraprostu (klasa zaleceń – II-b B), epoprostenolu dożylnie (klasa zaleceń – I A), iloprostu w inhalacji (klasa zaleceń – I A), iloprostu dożylnie (klasa zaleceń – II-a

C), treprostynilu podskórnie (klasa zaleceń – I B), treprostynilu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C) lub treprostynilu w inhalacji (klasa zaleceń – I B) [3].

W wytycznych ESC stwierdzono, że ze względu na brak bezpośrednich porównań różnych preparatów, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. Wybór leku w tej sytuacji zależy od wielu czynników, np. od: zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego i doświadczenia lekarza prowadzącego leczenie. Niektórzy eksperci nadal stosują w pierwszym rzucie epoprostenol dożylnie u chorych w klasie III WHO ze względu na korzyść w zakresie przeżywalności chorych [3].

Terapia tętniczego nadciśnienia płucnego w IV klasie czynnościowej powinna opierać się na podawaniu:

- pochodnych prostacykliny; epoprostenolu dożylnie (klasa zaleceń – I A), iloprostu w inhalacji (klasa zaleceń – II-a C), iloprostu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C), treprostynilu podskórnie (klasa zaleceń – II-a C), treprostynilu dożylnie (klasa zaleceń – II-a C) lub treprostynilu w inhalacji (klasa zaleceń – II-a C),
- inhibitorów receptorów dla endoteliny; bozentanu (klasa zaleceń – II-a C), ambrisentanu (klasa zaleceń – II-a C), sitaksentanu (klasa zaleceń – II-a C),
- inhibitorów fosfodiesterazy-5; sydenafilu (klasa zaleceń – II-a C), **tadalafilu** (klasa zaleceń – II-a C) [3].

W terapii pierwszego rzutu u chorych w IV klasie czynnościowej według WHO zaleca się ciągły dożylny wlew epoprostenolu, z powodu korzystnego wpływu na przeżywalność.

W aktualnych Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w razie niedostatecznej odpowiedzi klinicznej na monoterapię proponuje się leczenie skojarzone za pomocą dwóch lub trzech leków w przypadku chorych już od II klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO (stopień rekomendacji: II-a C). W przypadku III lub IV klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego klasa zaleceń dla terapii skojarzonej znajduje się już na poziomie II-a B. W leczeniu skojarzonym można zastosować:

- inhibitor receptora dla endoteliny-1 z inhibitorem fosfodiesterazy 5,
- prostanoid z inhibitorem receptora dla endoteliny-1,
- prostanoid z inhibitorem fosfodiesterazy 5 [3].

Terapia skojarzona jest również alternatywą leczenia pierwszego rzutu u pacjentów w najcięższym stanie pozostających w IV klasie czynnościowej (klasa zaleceń II-a C) [3].

W przypadku niepowodzenia monoterapii oraz terapii skojarzonej u wyselekcjonowanych chorych z III lub IV klasą tętniczego nadciśnienia płucnego, ostateczna opcja terapeutyczna obejmuje wykonanie zabiegu septosomii przedsiionkowej lub przeszczepu płuca. Siła zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dla postępowania zabiegowego wynosi IC [3].

2.9.3. Wytyczne postępowania w tętniczym nadciśnieniu płucnym w USA

Najnowsze zalecenia dotyczące diagnozowania i postępowania terapeutycznego w nadciśnieniu płucnym opublikowane w 2009 roku na łamach *Journal of the American College of Cardiology* stanowią konsensus grupy ekspertów Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych tj.: *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* oraz *American Heart Association (AHA)*, w porozumieniu z *American College of Chest Physicians*, *American Thoracic Society* oraz *Pulmonary Hypertension Association* [13].

Stopień rekomendacji oraz wiarygodności danych odnoszących się do poszczególnych terapii oceniane były według zdefiniowanej skali, przedstawionej w poniżej tabeli.

Tabela 8. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [13].

Stopień rekomendacji	
Stopień A	Silny stopień rekomendacji
Stopień B	Umiarkowany stopień rekomendacji
Stopień C	Słaba siła zaleceń
Stopień D	Rekomendacja negatywna
Stopień I	Brak możliwości wydania jednoznacznej rekomendacji
Stopień E/A	Silny stopień zaleceń oparty jedynie na opinii ekspertów
Stopień E/B	Umiarkowana siła zaleceń oparta jedynie na opinii ekspertów
Stopień E/C	Słaby stopień rekomendacji oparty jedynie na opinii ekspertów
Stopień E/D	Negatywna rekomendacja oparta jedynie na opinii ekspertów
Poziomy wiarygodności danych zgodnie z gradacją dowodów naukowych	
Dobry	Dane pochodzą z badań randomizowanych lub meta-analiz
Wystarczający	Dane pochodzą z innych badań kontrolowanych lub małych badań klinicznych z randomizacją
Niski	Dane pochodzą z badań klinicznych bez randomizacji, opisów przypadków, innych badań obserwacyjnych
Opinia ekspertów	Uzgodnione opinie określonego panelu ekspertów w danej dziedzinie

Algorytm postępowania terapeutycznego w idiopatycznym, tętniczym nadciśnieniu płucnym według wytycznych amerykańskich:

- u wszystkich pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (*IPAH*) w ramach terapii wspomagającej rekomendowane jest podawanie warfaryny (w przypadku braku przeciwwskazań),
- leki moczopędne są stosowane w przypadku występowania objawów niewydolności prawokomorowej,

- tlenoterapia zalecana jest w celu utrzymania saturacji krwi na poziomie większym niż 90%,
- u wszystkich pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (*IPAH*), będących potencjalnymi kandydatami do terapii za pomocą długo-działających antagonistów kanału wapniowego zalecane jest wykonanie testu reaktywności naczyń płucnych; leczenie za pomocą antagonistów kanału wapniowego jest wskazane tylko u pacjentów z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności,
- u pacjentów z negatywnym wynikiem testu reaktywności naczyń płucnych, a jednocześnie znajdujących się w grupie niskiego ryzyka progresji choroby, w ramach terapii pierwszej linii zalecane jest stosowanie antagonistów receptora dla endoteliny lub inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, które wpływają na poprawę wydolności wysiłkowej, co zostało udokumentowane w badaniach klinicznych,
- w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka progresji choroby, w ramach leczenia I rzutu rekomendowane jest podawanie pochodnych prostacykliny drogą dożylną; najbardziej preferowaną opcją terapeutyczną u chorych w stanie ciężkim jest dożylne podawanie epoprostenolu,
- terapia skojarzona powinna być rozważana w razie braku adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną wcześniej monoterapię,
- przeszczep płuc lub septosomia przedsionkowa stanowią jedyne opcje terapeutyczne u chorych z progresją tętniczego nadciśnienia płucnego mimo wykorzystania dostępnych metod leczenia farmakologicznego [13].

Główne zalecenia ACCF/AHA dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wraz ze stopniem rekomendacji oraz poziomem wiarygodności:

1. Pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia inhibitorami kanałów wapniowych lub w czasie takiej terapii nie odnieśli korzyści klinicznych powinni być poddani leczeniu za pomocą:

- sylденаfilu; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
- treprostynilu w postaci wlewu podskórnego; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski,
- treprostynilu w postaci wlewu dożylnego; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski (mimo, że FDA zarejestrowała treprostynil do stosowania już w II klasie czynnościowej, takie postępowanie jest rzadko rekomendowane ze względu na złożoność sposobu podawania, działania niepożądane oraz koszty).

2. Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej, którzy nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia inhibitorami kanałów wapniowych lub nie

wykazują odpowiedzi na taką terapią są kwalifikowani do długoterminowego leczenia za pomocą:

- inhibitorów receptorów dla endoteliny (bozentan, ambrisentan) lub sydenafilu; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
- epoprostenolu podawanego drogą dożylną; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
- iloprostu w postaci aerozolu do inhalacji; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry,
- treprostynilu w postaci wlewu podskórnego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający (stwierdzono na podstawie wyników nierandomizowanych badań kontrolowanych lub małych badań klinicznych z randomizacją),
- treprostynilu w postaci wlewu dożylnego; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski.

3. Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej są kwalifikowani do długoterminowego leczenia za pomocą:

- epoprostenolu podawanego drogą dożylną; siła zaleceń – A, poziom wiarygodności – dobry.

Inne opcje terapeutyczne dostępne w ramach leczenia nadciśnienia płucnego w IV klasie czynnościowej obejmują stosowanie:

- bozentanu; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający;
- iloprostu podawanego drogą wziewną; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający;
- treprostynilu w postaci wlewu podskórnego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający;
- sydenafilu; siła zaleceń – C, poziom wiarygodności – niski;
- treprostynilu w postaci wlewu dożylnego; siła zaleceń – B, poziom wiarygodności – wystarczający [13].

Zarejestrowany w Unii Europejskiej, Kanadzie oraz Australii sitaksentan, lek z grupy wybiórczych inhibitorów receptora dla endoteliny ET-1, nie został zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu nadciśnienia płucnego.

2.10. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce (programy lekowe)

W Polsce pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym mogą korzystać z opcji leczenia przewidzianych w programie zdrowotnym Narodowego Funduszu Zdrowia. **Od 1 lipca 2012 roku terapeutyczne programy zdrowotne zostały zastąpione programami zdrowotnymi (lekowymi) NFZ.**

Wprowadzenie programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” ma na celu wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, poprawę wydolności wysiłkowej oraz złagodzenie objawów choroby

(duszności) u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako III i IV klasa według klasyfikacji WHO [12], [64].

W ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” dla pacjentów z analizowanej populacji dostępne są: **syldenafil, bozentan, iloprost, treprostynil** oraz **iloprost** w skojarzeniu z **syldenafilem** [12], [64].

Tabela 9. Kryteria włączenia do programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych [12], [64].

Leczenie I rzutu: sildenafil	Leczenie II rzutu: bozentan, iloprost, treprostynil lub iloprost + sildenafil
<p>Do leczenia I rzutu sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowana oraz udokumentowana jedna z poniższych postaci nadciśnienia płucnego: <ol style="list-style-type: none"> a.) idiopatyczne nadciśnienie płucne, b.) rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne, c.) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc); 2) będący w III klasie czynnościowej według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych standardów leczenia); 4) wiek powyżej 18 roku życia. 	<p>Do leczenia II rzutu u dorosłych w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętniczym nadciśnieniem płucnym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.
<p>Leczenie I rzutu: bozentan</p> <p>Do leczenia I rzutu bozentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) świadczeniobiorcy w III klasie czynnościowej według WHO, u których w ostrym teście hemodynamicznym nie stwierdzono spadku ciśnienia w tętnicy płucnej (według aktualnych standardów leczenia, test nie jest wymagany w zespole Eisenmengera); 2) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzonymi wadami serca /zespołem Eisenmengera; 3) wiek powyżej 18 roku życia. 	

W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego I rzutu, w ramach programu stosowane są dwie substancje czynne: sildenafil oraz bozentan, w zależności od postaci tętniczego nadciśnienia płucnego [12]. Program uwzględnia stosowanie leczenia I rzutu tylko u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według WHO, u których można zastosować sildenafil; wyjątek stanowią chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu wady serca z zespołem Eisenmengera, dla których lekiem z wyboru jest bozentan [12].

Zalecana dawka jednorazowa sildenafilu wynosi 20 mg; tabletki należy podawać 3 razy dziennie. Stosowanie bozentanu zarówno w terapii I, jak i II linii należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy

na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę [12].

W ramach leczenia II rzutu program zdrowotny (lekowy) obejmuje podawanie: bozentanu, iloprostu, treprostynilu, a także iloprostu w skojarzeniu z syldenafilem [12].

Wskazaniem do leczenia II rzutu jest brak skuteczności dotychczasowego leczenia (w ramach I rzutu) lub przynależność do IV klasy czynnościowej w momencie rozpoznania choroby [12].

Podawanie iloprostu drogą wziewną w leczeniu II rzutu należy rozpoczynać od mniejszej dawki wynoszącej 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji (przez ustnik nebulizatora), a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku złej tolerancji dawki 5 mikrogramów, powinna być ona zmniejszona do 2,5 mikrograma. Stosuje się od 6 do 9 inhalacji na dobę [12].

Treprostynil w leczeniu II rzutu podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej, za pomocą miniaturowej pompy. Jednorazową, plastikową kaniulę umieszcza się w tkance podskórnej brzucha. Dawkowanie leku dostosowane jest do masy ciała – dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg/minutę, a następnie może być zwiększana w zależności od tolerancji leczenia i efektu klinicznego. Skuteczność leczenia treprostynilem zależy proporcjonalnie od stosowanej dawki leku. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/minutę [12].

Terapia skojarzona obejmująca podawanie iloprostu wraz z syldenafilem jest stosowana w przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów leczonych syldenafilem w ramach terapii I rzutu lub u pacjentów znajdujących się w IV klasie czynnościowej w chwili rozpoznania choroby. Zalecana dawka syldenafilu wynosi 20 mg 3 razy dziennie, natomiast dawka iloprostu na jedną inhalację: 2,5 lub 5,0 µg. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8 [12].

Opcje terapii II rzutu (bozentan, iloprost, treprostynil, iloprost + syldenafil) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia [64].

Pomiędzy polskim programem lekowym terapii nadciśnienia płucnego, a wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) istnieje szereg rozbieżności [3], [7], [8].

Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wymieniają siedem nowych leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie III lub IV według WHO: bozentan, sitaksentan, syldenafil, ambrisentan, epoprostenol, iloprost, treprostynil, natomiast program zdrowotny (lekowy) Narodowego Funduszu Zdrowia zapewnia finansowanie jedynie: syldenafilu, iloprostu, bozentanu i treprostynilu. Wytyczne ESC

zalecają włączanie leków już w II klasie czynnościowej WHO (do wyboru: bozentan, syldenafil, ambrisentan, sitaksentan lub tadalafil), natomiast program (zdrowotny) lekowy NFZ zakłada w tzw. leczeniu I rzutu włączenie jedynie syldenafilu i bozentanu dopiero od III klasy czynnościowej według WHO. Po nieskutecznym leczeniu pierwszego rzutu pacjenci kwalifikowani są do leczenia II rzutu i wówczas mogą otrzymać: bozentan, iloprost lub treprostynil. Ponadto, program zdrowotny (lekowy) wprowadza terapię skojarzoną obejmującą tylko iloprost wraz z syldenafilem w leczeniu II rzutu. [3], [7], [8], [12]. Poniżej przedstawiono porównanie zaleceń odnoszących się do terapii tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce (program zdrowotny) i w Europie.

Tabela 10. Porównanie zaleceń programu zdrowotnego (lekowego) NFZ w Polsce i zaleceń w Europie (wraz z klasami zaleceń i oceną wiarygodności danych) odnoszących się do terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [3], [7].

Klasa zaleceń i poziomu wiarygodności	Zalecenia programu zdrowotnego (lekowego) NFZ w Polsce		Zalecenia Europejskie*	
	Klasa III według WHO	Klasa IV według WHO	Klasa III według WHO	Klasa IV według WHO
I-A	syldenafil bozentan dla wad wrodzonych przeciekowych/zespół Eisenmengera	-	ambrisentan, bozentan, sitaksentan, syldenafil, epoprostenol i.v., iloprost w inhalacji	epoprostenol i.v.
I-B	-	-	tadalafil**, treprostynil s.c., w inhalacji**	-
IIa-C	-	syldenafil bozentan iloprost w inhalacji treprostynil s.c.	iloprost i.v., treprostynil i.v.	ambrisentan, bozentan, sitaksentan, syldenafil, tadalafil**, iloprost w inhalacji i i.v., treprostynil s.c., i.v., w inhalacji**, początkowo leczenie skojarzone
IIb-B	-	-	beraprost	-

* - tylko pacjenci z grupy klinicznej 1. ** - Obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej. i.v. – podanie dożylnie.

W październiku 2012 roku powstał projekt programu zdrowotnego NFZ w zakresie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem [87]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do niniejszego programu.

Tabela 11. Kryteria włączenia/ wyłączenia z leczenia tadalafillem, dawkowanie i określenie czasu leczenia w ramach programu lekowego NFZ (na podstawie projektu programu [87]).

Leczenie I rzutu tadalafillem	
Kryteria kwalifikacji do programu	<ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana oraz udokumentowana jedna z poniższych postaci nadciśnienia płucnego: idiopatyczne nadciśnienie płucne lub dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne lub tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc) lub tętnicze nadciśnienie płucne utrzymujące się / rozwijające się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca, - III klasa czynnościowa według WHO, - brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów), - wiek 18 lat i więcej.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Z leczenia I rzutu tadalafillem wyłącza się pacjentów w przypadku wystąpienia u nich co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni, - ciężkie niedośnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do tętniczego nadciśnienia płucnego, - stosowanie azotanów organicznych w każdej postaci, lub stosowanie doksazosyny, rafampicyny, ketokonazolu, rytonawiru, - utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie zaburzenia funkcji nerek, - marskość wątroby (klasa C Child-Pugh), - dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, - brak współpracy ze strony pacjentów w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli, - w zależności od sytuacji klinicznej, w przypadku ujawnienia się już w czasie jego realizacji innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia następuje wyłączenie z programu, - jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania tadalafilu w czasie ciąży: leczenie w ramach programu pacjentki z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ciąży wymaga akceptacji Zespołu Koordynacji do Spraw Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego w Ramach Programów Lekowych, <ul style="list-style-type: none"> - terapii tadalafillem nie prowadzi się u karmiących matek.
Dawkowanie tadalafilu	<p>Tadalafil stosuje się w dawce 40 mg (2 tabletki po 20 mg) przyjmowane raz na dobę. W uzasadnionych przypadkach, w których konieczna jest modyfikacja dawkowania stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, - u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę; w zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez pacjenta dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę, - u pacjentów z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugh), po jednorazowym podaniu dawki 10 mg można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę).
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. Decyzja o zakończeniu leczenia w ramach programu jest przekazywana za pośrednictwem aplikacji komputerowej.</p>
Leczenie II rzutu tadalafillem	
Kryteria kwalifikacji do programu	<p>Do leczenia II rzutu dorosłych w ramach programu kwalifikują się pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia I rzutu tadalafillem w programie wymienione powyżej oraz spełniający co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - po nieskutecznym leczeniu I rzutu (terapię I rzutu określono w programach lekowych

	<p>dedykowanym leczeniu nadciśnienia płucnego),</p> <p>- dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu w przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Takie jak w przypadku leczenia I rzutu oraz:</p> <p>- u pacjentów po przeszczepie płuc lub serca i płuc z ustąpieniem nadciśnienia płucnego zastosowanie tadalafilu wymaga zgody Zespołu Koordynacji do Spraw Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego.</p>
Dawkowanie tadalafilu	<p>W terapii II rzutu dawka wynosi 40 mg (2 tabletki po 20 mg) przyjmowane raz na dobę). W uzasadnionych przypadkach, w których konieczna jest modyfikacja dawkowania stosuje się:</p> <p>- dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku,</p> <p>- u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę; w zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez pacjenta dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę,</p> <p>- u pacjentów z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugh), po jednorazowym podaniu dawki 10 mg można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę).</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. Decyzja o zakończeniu leczenia w ramach programu jest przekazywana za pośrednictwem aplikacji komputerowej.</p>

3. Analizowana populacja

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, do stosowania ocenianej technologii lekowej (tadalafil), stanowią dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, których celem leczenia jest poprawa zdolności wysiłkowej [20].

4. Oceniana technologia wnioskowana

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie **tadalafilu** w postaci powlekanych tabletek doustnych (produkt leczniczy **Adcirca[®]**) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych.

Celem dla zastosowania terapii tadalafilem jest leczenie I i II rzutu (zgodnie z kryteriami włączenia do programu zdrowotnego NFZ), w ramach którego może on być podawany w monoterapii lub terapii skojarzonej z iloprostem.

W dniu 1 października 2008 roku Komisja Europejska przyznała firmie Eli Lilly Nederland B.V. pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Adcirca[®] do obrotu, ważne na terenie całej Unii Europejskiej [20], [68].

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanej interwencji wnioskowanej przedstawione są w Aneksie (rozdział 12.1.)

5. Komparatory – interwencje alternatywne (technologie opcjonalne)

5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne – refundowane lub nierefundowane) dla produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)

Przy decyzji o wyborze potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych – refundowanych lub nierefundowanych) dla produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w pierwszej kolejności brano pod uwagę aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu tj. rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [3], [65]. jak i istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, podyktowaną przede wszystkim realizacją programu zdrowotnego (lekowego) NFZ [12], [64], [87].

W wytycznych opublikowanych we wrześniu 2009 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego rekomenduje stosowanie:

- sylденаfilu, bozentanu, ambrisentanu III klasie czynnościowej NYHA według WHO - najwyższa klasa zaleceń tj. IA,
- sitaksentanu w III klasie czynnościowej NYHA – klasa zaleceń IA,
- epoprostenolu (podawanego dożylnie), iloprostu w inhalacji w III klasie czynnościowej NYHA – najwyższa klasa zaleceń tj. IA,

oraz w mniejszym stopniu stosowanie:

- tadalafilu w III klasie czynnościowej NYHA według WHO - klasa zaleceń IB,
- treprostynilu (podawanego podskórnie lub w inhalacji) w III klasie czynnościowej NYHA według WHO – klasa zaleceń IB,
- iloprostu lub treprostynilu podawanych dożylnie w III klasie czynnościowej NYHA według WHO - klasa zaleceń II-a C [3].

Aktualnie, w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ, obejmującego leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako III lub IV klasa czynnościowa NYHA według klasyfikacji WHO stosowane są:

- syldenafil w monoterapii I rzutu,
- bozentan w monoterapii I rzutu (ale tylko u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wrodzonymi wadami serca / zespołem Eisenmengera),
- iloprost w monoterapii II rzutu,
- treprostynil w monoterapii II rzutu,
- bozentan w monoterapii II rzutu,

- syldenafil w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu w przypadku braku skuteczności leczenia I rzutu u chorych z III klasą czynnością według klasyfikacji WHO lub rozpoznania choroby w IV klasie w momencie rozpoczęcia leczenia [12], [64].

Ponadto, w sierpniu 2010 roku Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych [17], jak również Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych [89], [90] oraz Prezes AOTM [91], [92] we wrześniu 2012 roku wydali stanowiska/ rekomendacje, w których uznają za zasadne włączenie ambrisentanu jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu lekowego leczenia nadciśnienia płucnego.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące mechanizmu działania, sposobu podawania, wskazań rejestracyjnych i przeciwwskazań do stosowania poszczególnych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowanych i finansowanych w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ. Dodatkowo w tabeli ujęto charakterystykę ambrisentanu, mimo że leczenie tym preparatem ten nie jest aktualnie finansowane w programie zdrowotnym (lekowym) NFZ.

Tabela 12. Zestawienie danych z Charakterystyk Produktu Leczniczego dla preparatów zarejestrowanych do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [20], [21], [22], [23], [24], [25].

Lek	Mechanizm działania	Sposób podania, dawkowanie	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
Tadalafil; Adcirca® [20]	Selektywny antagonistą fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)	Doustnie; 40 mg (2 x 20 mg) raz na dobę niezależnie od posiłków.	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne, - związane z kolagenowym schorzeniem naczyń w klasie II i III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni, - ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg), - jednoczesne stosowanie organicznych azotanów w jakiegokolwiek postaci, - utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.
Sildenafil; Revatio® [21]	Selektywny antagonistą fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)	Doustnie; 20 mg 3 razy na dobę niezależnie od posiłków.	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne, - związane z chorobami tkanki łącznej w klasie II i III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, - jednoczesne stosowanie leków będących źródłem tlenu azotu (np. azotan amylu) czy azotanów, - jednoczesne stosowanie leków będących inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, ritonawir), - utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.
Bozentan; Tracleer® [22]	Niselektywny antagonistą receptora dla endoteliny z powinowactwem zarówno do receptorów ET-A i ET-A	Doustnie; początkowo - 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie należy zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne, - rodzinne, - związane ze sklerodermią, - w przebiegu wrodzonego przecieku krwi z krążenia systemowego do płucnego	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh, - wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej, większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy,

Lek	Mechanizm działania	Sposób podania, dawkowanie	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
			i zespołem Eisenmengera w klasie III według WHO	- jednoczesne stosowanie cyklosporyny A, - ciąża, - kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.
Iloprost; Ventavis® [23]	Stabilna pochodna prostacykliny PGI ₂	Wziewnie; aerozol do inhalacji; dawka na jedną inhalację: 2,5 lub 5 µg 6-9 inhalacji na dobę	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne w klasie III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - ciąża i laktacja, - stany, w których wpływ produktu Ventavis® na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy), - ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa, - zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza, - ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przeżyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył, - wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym.
Treprostynil; Remodulin® [24]	Trójcykliczny, stabilny analog prostacykliny (epoprostenolu)	W postaci ciągłej infuzji podskórnej; dawka początkowa: 1,25 ng/kg m.c./min. Dawkę należy zwiększać w przystawkach 1,25 ng/kg m.c./min na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie 2,5 ng/kg m.c./min na tydzień.	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne w klasie III według WHO	- nadwrażliwość na lek, - nadciśnienie płucne związane z chorobą zarostową żył, - zastoinowa niewydolność serca, - ciężka niewydolność wątroby (stopień C w skali Child-Pugh), - czynna choroba wrzodowa, krwawienie śródczaszkowe, zranienia lub inne rodzaje krwawień, - wrodzone lub nabyte wady zastawek serca z klinicznie istotnymi

Lek	Mechanizm działania	Sposób podania, dawkowanie	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
				zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.
Ambrisentan; Volibris® [25]	Selektywny antagonistą receptora dla endoteliny-1 (ET-A)	Doustnie; 5 mg lub 10 mg; raz na dobę	Tętnicze nadciśnienie płucne: - idiopatyczne, - związane z chorobami tkanki łącznej w klasie II lub III według WHO	- nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na jakiegokolwiek substancje pomocnicze, - ciąża lub laktacja, kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, - ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez), - wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i/lub aminotransferazy alaninowej) > 3x górnej granicy normy.

Sildenafil należy do tej samej grupy leków co tadalafil, to jest do kategorii inhibitorów fosfodiesterazy typu 5. Poza analogicznym mechanizmem działania oba preparaty charakteryzują takimi samymi wskazaniami rejestracyjnymi (leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego, idiopatycznego lub związanego z chorobami tkanki łącznej, w klasie czynnościowej II lub III według WHO), doustnym sposobem podawania oraz podobnymi przeciwwskazaniami do stosowania.

Bozentan należy do grupy leków będących antagonistami receptorów dla endoteliny. Podobnie jak tadalafil oraz sildenafil jest podawany doustnie. Poza wskazaniem do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym oraz związanego ze schorzeniami tkanki łącznej, stosuje się go również w leczeniu nadciśnienia płucnego w przebiegu wrodzonego przecieku krwi z krążenia systemowego do płucnego i zespołu Eisenmengera u chorych w III klasie czynnościowej według WHO. W przypadku bozentanu obowiązują również inne niż w przypadku tadalafilu przeciwwskazania do stosowania. Ambrisentan, podobnie jak bozentan jest antagonistą receptora dla endoteliny. Mimo, że wskazania rejestracyjne do stosowania ambrisentanu są analogiczne, jak w przypadku tadalafilu (leczenie tętniczego nadciśnienia tętniczego tylko w postaci idiopatycznej oraz związanej w chorobami tkanki łącznej u chorych w II lub III klasie czynnościowej NYHA), preparat ten nie jest aktualnie (grudzień 2012) finansowany w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ.

Iloprost oraz treprostynil stanowią pochodne prostacykliny, które charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania farmakologicznego, sposobem podawania (inny niż doustny), a także przeciwwskazaniami do stosowania niż tadalafil. Podawanie iloprostu w inhalacji oraz treprostynilu w postaci ciągłej infuzji podskórnej jest wskazane u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej WHO.

Tadalafil jest zarejestrowany w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o charakterze idiopatycznym lub związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w II lub III klasie czynnościowej NYHA według WHO. W związku z tym, że program zdrowotny (lekowy) NFZ obejmuje finansowanie leczenia chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej, rozważania dotyczące wyboru odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) dla porównania z tadalafilami powinny dotyczyć tylko preparatów wskazanych do stosowania w III (wspólnej) klasie czynnościowej według WHO (również sklasyfikowanie pacjenta do III klasy czynnościowej według WHO jest jednym z kryteriów włączenia do programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafilami (projekt) [87]).

Preparaty rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, takie jak epoprostenol, a także iloprost podawany dożylnie oraz treprostynil podawany w inhalacji lub dożylnie nie są dopuszczone do obrotu w Polsce, w związku z tym nie można ich uwzględniać jako komparatory (technologie opcjonalne) do porównania z tadalafilami.

W wytycznych ESC stwierdzono, iż ze względu na brak bezpośrednich porównań różnych preparatów wskazanych do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego nie można jednoznacznie wskazać, który z nich powinien być stosowany w terapii I, a który w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, w oparciu o dowody naukowe [3]. W związku z powyższym, wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) dla porównania z tadalafilami dla poszczególnych rzutów leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego tj. I lub II rzutu oparty będzie o kryteria leczenia obowiązujące w Polsce w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ [12], [64], [87].

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce realizowaną w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ potencjalnymi komparatorami do porównania z tadalafilami w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego będą:

- sylденаfil w monoterapii,
- bozentan w monoterapii.

Stosowanie bozentanu w leczeniu I rzutu jest jednak ograniczone do grupy pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z wrodzonymi wadami serca lub/i zespołem Eisenmengera, w przypadku których tadalafil nie ma wskazań rejestracyjnych. Stąd też, zgodnie z obowiązującą w Polsce praktyką kliniczną, a także zasadami realizacji programu, bozentan w monoterapii I rzutu nie stanowi odpowiedniego komparatora (technologii opcjonalnej) dla tadalafilu.

Wybór sydenafilu jako komparatora dla ocenianej interwencji - stosowania tadalafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego wydaje się najbardziej zasadny, ze względu na:

- ukierunkowane wskazania odnośnie leczenia idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego lub związanego ze schorzeniami tkanki łącznej w III klasie czynnościowej NYHA (tadalafil, jak i sydenafil jest zarejestrowany również do stosowania w II klasie czynnościowej NYHA, niemniej jednak aktualnie obowiązujące kryteria włączenia chorych do programu zdrowotnego (lekowego) NFZ obejmują III i IV klasę czynnościową NYHA [12], [64]),
- podobny mechanizm działania farmakologicznego i podawania sydenafilu oraz aktualne finansowanie i stosowanie w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ [12], [64].

Poza preparatami, które nie są aktualnie dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub tylko w Polsce, w decyzji o wyborze komparatorów do porównania z tadafilem nie uwzględniono sitaksentanu, zarówno z uwagi na wygaśnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce produktu Thelin®, jak i negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej przy AOTM dotyczące włączenia tego preparatu do terapeutycznego programu zdrowotnego (aktualnie określanego jako program zdrowotny NFZ) leczenia nadciśnienia płucnego w Polsce [18].

5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące preparatów wskazanych w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (biorąc pod uwagę również wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego), co pozwoliło na wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych). Zastosowano ocenę punktową w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów.). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- czy preparat ma podobne zarejestrowane wskazania do stosowania jak tadalafil - „++” wskazuje na takie same zarejestrowane wskazania do stosowania; skala od „++” do „+” (od 2 punktów do 1 punktu: 2 punkty – wskazanie rejestracyjne w odniesieniu do tych samych klas czynnościowych NYHA, jak w przypadku tadalafilu tj. II oraz III klasy czynnościowej według WHO; 1 punkt - wskazanie rejestracyjne w odniesieniu do co najmniej jednej „wspólnej” klasy czynnościowej NYHA, w tym przypadku - klasy III według WHO),

- czy preparat cechuje podobny mechanizm działania do tadalafilu - „+” wskazuje na podobny mechanizm działania do tadalafilu; skala od „++” do „-” (od 2 punktów do 0 punktów),
- rekomendacje i zalecenia kliniczne we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego – im większa liczba „+”, tym bardziej rekomendacje polecają zastosowanie danego preparatu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w określonej klasie czynnościowej NYHA; skala od „++” do „-” (od 2 punktów do 0 punktów: 2 punkty – klasa zaleceń IA, klasa zaleceń IB, 1 punkt – klasa zaleceń II-a A lub B, klasa zaleceń II-a C, +/- (0.5 punktu) – klasa zaleceń II-b, 0 punktów – klasa zaleceń III),
- czy preparat jest w Polsce objęty refundacją ze środków publicznych (finansowanie w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ; leczenie I rzutu) – „++” oznacza tak, „-” oznacza nie (od 2 punktów do 0 punktów),
- czy preparat uzyskał pozytywną opinię Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego ((aktualnie określanego jako program zdrowotny NFZ) – „+” oznacza tak, „-” oznacza nie (od 1 punktu do 0 punktów).

Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dla tadalafilu (interwencji wnioskowanej) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach I rzutu leczenia.

Preparat	Czy preparat ma podobne zarejestrowane wskazania do stosowania jak tadalafil?	Czy preparat ma podobny mechanizm działania jak tadalafil?	Czy preparat stosuje się w tej samej klasie czynnościowej co tadalafil według rekomendacji i zaleceń klinicznych ESC? (dotyczy klasy III według WHO)	Czy preparat jest objęty refundacją ze środków publicznych? (program zdrowotny(lekowy) NFZ; leczenie I rzutu)	Czy preparat jest rekomendowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych	Suma
Sildenafil	++	++	++	++	+	9
Bozentan	+	-	++	+	+	5
Ambrisentan	++	-	++	-	+	5
Sitaksentan [wygaśnięcie pozwolenia na dopuszczenia do obrotu w Polsce]	+	-	++	-	-	3
Iloprost (inh.)	+	-	++	-	+	4
Iloprost (i.v.) [niedopuszczony do obrotu w Europie]	+	-	+	-	-	2

Preparat	Czy preparat ma podobne zarejestrowane wskazania do stosowania jak tadalafil?	Czy preparat ma podobny mechanizm działania jak tadalafil?	Czy preparat stosuje się w tej samej klasie czynnościowej co tadalafil według rekomendacji i zaleceń klinicznych ESC? (dotyczy klasy III według WHO)	Czy preparat jest objęty refundacją ze środków publicznych? (program zdrowotny(lekowy) NFZ; leczenie I rzutu)	Czy preparat jest rekomendowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych	Suma
Treprostynil (s.c.) [leczenie w Polsce na podstawie realizacji importu docelowego]	+	-	++	-	+	4
Treprostynil (i.v.) [niedopuszczony do obrotu w Polsce]	+	-	+	-	-	2
Treprostynil (inh.) [niedopuszczony do obrotu w Europie]	+	-	++	-	-	3

inh. – inhalacja, i.v. – dożylnie, s.c. – podskórnice.

Ze względu na najwyższy wynik w podsumowaniu (9 punktów) ostatecznym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) do porównania z tadalafillem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego będzie monoterapia syldenafilem.

W odniesieniu do terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ stosowane są:

- iloprost,
- treprostynil,
- bozentan w monoterapii,
- syldenafil w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu w przypadku braku skuteczności leczenia I rzutu u chorych z III klasą czynnością NYHA według klasyfikacji WHO lub rozpoznania choroby w IV klasie w momencie rozpoczęcia leczenia [12].

W przypadku terapii II rzutu, pod uwagę bierze się stosowanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem, co najprawdopodobniej może zastąpić dotychczasowy sposób postępowania w praktyce klinicznej, czyli terapię skojarzoną syldenafilem z iloprostem (jakkolwiek, brak jest

aktualnie dowodów naukowych w postaci wiarygodnych badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu w skojarzeniu z innymi lekami w analizowanym wskazaniu). Poza terapią skojarzoną (syldenafil z iloprostem) jako potencjalne komparatory należy jednak uwzględnić także monoterapię bozentanem, iloprostem lub treprostynilem.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w razie niedostatecznej odpowiedzi klinicznej na monoterapię proponuje leczenie skojarzone za pomocą dwóch lub trzech leków w przypadku chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej NYHA według WHO (klasa zaleceń II-a B). Ze względu na brak wyszczególnienia w ww. wytycznych konkretnych schematów terapii skojarzonej oraz zaleceń dotyczących zastosowania określonych leków w terapii II rzutu, wyboru komparatorów dokonano w oparciu o praktykę kliniczną stosowaną w Polsce i realizowaną w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące preparatów stosowanych w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu (zdrowotnego) lekowego NFZ. Pozwoliło to na wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania z terapią skojarzoną tadalafilami i iloprostem. Zastosowano ocenę punktową w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- czy preparat ma podobne zarejestrowane wskazania do stosowania jak tadalafil - „++” wskazuje na takie same zarejestrowane wskazania do stosowania; skala od „++” do „+” (od 2 punktów do 1 punktu: 2 punkty – wskazanie rejestracyjne w odniesieniu do tych samych klas czynnościowych NYHA, jak w przypadku tadalafilu tj. II oraz III klasy czynnościowej NYHA według WHO; 1 punkt - wskazanie rejestracyjne w odniesieniu do co najmniej jednej „wspólnej” klasy czynnościowej, w tym przypadku - klasy III według WHO),
- czy preparat cechuje podobny mechanizm działania do tadalafilu - „+” wskazuje na podobny mechanizm działania do tadalafilu; skala od „++” do „-” (od 2 punktów do 0 punktów),
- czy zastosowane leczenie ma charakter monoterapii czy duoterapii (wpływ na bezpieczeństwo i koszty leczenia) – „+” oznacza tak, „-” oznacza nie (od 1 punkt do 0 punktów),
- czy preparat jest w Polsce objęty refundacją ze środków publicznych (finansowanie w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ; leczenie II rzutu) – „++” oznacza tak, „-” oznacza nie (od 2 punktów do 0 punktów),
- czy preparat uzyskał pozytywną opinię Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego (lekowego) – „+” oznacza tak, „-” oznacza nie (od 1 punktu do 0 punktów).

Tabela 14. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dla tadalafilu (technologii wnioskowanej) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach II rzutu leczenia.

Preparat	Czy preparat ma podobne zarejestrowane wskazania do stosowania jak tadalafil?	Czy preparat ma podobny mechanizm działania jak tadalafil/iloprost?	Charakter leczenia: terapia skojarzona (++) lub Monoterapia (+)	Czy preparat jest objęty refundacją ze środków publicznych? (program zdrowotny (lekowy) NFZ; leczenie II rzutu)	Czy preparat jest rekomendowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych	Suma
Sildenafil + iloprost	+	++/-	++	++	+	8
Bozentan	+	-	+	++	+	5
Iloprost (inh.)	+	-	+	++	+	5
Treprostynil (s.c.) [leczenie w Polsce na podstawie realizacji importu docelowego]	+	-	+	++	+	5

inh. – inhalacja, s.c. – podskórnice.

Najwyższy wynik w podsumowaniu (8 punktów) uzyskała terapia skojarzona sildenafiliem z iloprostem, stąd też schemat ten powinien być **odpowiednim komparatorem (refundowana technologia opcjonalna) do porównania z tadalafilami, podawanym w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego.** Odpowiada to także założeniom przyjętym w niniejszym opracowaniu, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu tadalafilu w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ, będzie on stosowany na analogicznych zasadach, jak obecnie sildenafil tj. w skojarzeniu z iloprostem w przypadku terapii II rzutu. Ponadto, na podstawie opinii eksperta klinicznego [redacted] w przypadku refundacji duoterapii w postaci tadalafilu z iloprostem w ramach leczenia II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego podstawowym schematem, który zostanie przejęty przez wnioskowaną duoterapię jest skojarzenie sildenafilu z iloprostem [86]. Wnioskowanie takie potwierdzają dodatkowo zbliżone wskazania kliniczne i cechy farmakologiczne tadalafilu [20] i sildenafilu [21], co pozwala zastosować je obok iloprostu w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w tych samych subpopulacjach pacjentów.

Dodatkowo, zgodnie z zatwierdzonym projektem programu lekowego [87] **w przypadku leczenia II rzutu jako komparatory dla tadalafilu w monoterapii i terapii skojarzonej z iloprostem postanowiono również uwzględnić** pozostałe leki, aktualnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w terapii II rzutu w ramach programu lekowego tętniczego nadciśnienia płucnego: **bozentan, iloprost i treprostynil** [12]. Warto jednak zaznaczyć, że w przypadku tadalafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem rzeczywistym (podstawowym) komparatorem jest duoterapia syldenafilu z iloprostem, jednakże mając na uwadze potencjalne (niepotwierdzone opinią eksperta) przejęcie tej części rynku jako komparatory uwzględniono również wyżej wymienione monoterapie.

Podsumowując, za odpowiednie komparatory uznano:

- *w przypadku porównania tadalafilu w monoterapii:* **w I rzucie leczenia - sildenafil** oraz **w II rzucie leczenia - bozentan, iloprost, treprostynil,**
- *w przypadku porównania tadalafilu w duoterapii z iloprostem:* **w II rzucie leczenia - sildenafil w duoterapii z iloprostem** (komparator podstawowy) oraz **bozentan, iloprost, treprostynil.**

Ponadto, założono że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy ocenianą interwencją (tadalafil), a wybranymi komparatorami przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [61]. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, poszukiwanymi punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia były:

- poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD),
- zmiana klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO lub NYHA,
- zmniejszenie uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borga
- ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego,
- ryzyko zgonu w okresie leczenia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- jakiegokolwiek działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem,
- zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że część z przedstawionych powyżej zastępczych efektów klinicznych (surogatów) - skorelowanych z wystąpieniem istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. wydłużeniem życia czy poprawą jakości życia chorych, jest w sposób jednoznaczny związany z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem i odzwierciedla medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

7. Analiza rekomendacji finansowych agencji HTA dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej NYHA według WHO

7.1. Technologia wnioskowana (Adcirca®, tadalafil) oraz analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali jak dotąd żadnego stanowiska/ rekomendacji dotyczących finansowania tadalafilu w leczeniu nadciśnienia płucnego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (aktualnie określanego jako „program zdrowotny lub lekowy”) Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego (stan na grudzień 2012 r.) [38].

Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych na mocy uchwały z dnia 24 stycznia 2008 roku rekomendowała Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych sydenafilu w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Rada rekomendowała również finansowanie bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny tzn. iloprostu lub treprostynilu, stosowanych w przypadku niepowodzenia terapii syldenafilem, dla ograniczonej liczby pacjentów, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (aktualnie określanego jako „program zdrowotny lub lekowy” NFZ) [19]. Ocena technologii medycznych przeprowadzona została przez Agencję Oceny Technologii Medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2006 roku, na podstawie wniosku o uruchomienie terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ (aktualnie określanego jako „program zdrowotny lub lekowy” NFZ) [19].

Zasady finansowania programu zdrowotnego (lekowego) Narodowego Funduszu Zdrowia pod tytułem „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” zawiera załącznik nr 5 do Zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 roku [64].

Obecnie, Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje program zdrowotny (lekowy) „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”, w ramach którego stosuje się: sydenafil w leczeniu I rzutu (w ramach II rzutu – w skojarzeniu z iloprostem), bozentan (w leczeniu I lub II rzutu), a także iloprost, oraz treprostynil (w leczeniu II rzutu) [12], [64].

7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej (Adcirca®, tadalafil) oraz jej komparatorów w krajach europejskich, Kanadzie i Australii

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla ocenianej technologii lekowej (tadalafil w monoterapii lub terapii) oraz interwencji alternatywnych wybranych na komparatory:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania;
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy;
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja;
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia;
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianych substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych tadalafilu (a także tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem) oraz syldenafilu (a także syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem), bozentanu, iloprostu i treprostynilu stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111] – stan na: 27.12.2012.

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	tadalafil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania tadalafilu w dawce 40 mg (2x 20 mg/dobę) stosowanego w terapii pierwotnego nadciśnienia płucnego i wtórnego wywołanego chorobą tkanki łącznej (III klasa czynnościowa NYHA według WHO) [52].	2011
	syldenafil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania syldenafilu w dawce 60 mg (3x 20 mg/dobę) stosowanego w terapii pierwotnego nadciśnienia płucnego i wtórnego wywołanego chorobą tkanki łącznej (III klasa czynnościowa NYHA według WHO) [53].	2006
	bozentan	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie stosowania i finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonym przeciekiem krwi z krążenia systemowego do płucnego, w tym w leczeniu zespołu Eisenmengera (w ramach wykazu Leków Wysokospecjalistycznych oraz programu terapeutycznego). Podstawą wydania rekomendacji były wyniki analizy kliniczno-kosztowej dotyczącej stosowania bozentanu w	2008

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok
		porównaniu z leczeniem standardowym [93].	
	treprostynil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie stosowania i finansowania ze środków publicznych treprostynilu podawanego w postaci infuzji podskórnej (Remodulin®) w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego, tętniczego nadciśnienia płucnego lub nadciśnienia płucnego związanego ze schorzeniami tkanki łącznej u chorych w III lub IV klasie czynnościowej według WHO (w ramach wykazu Leków Wysokospecjalistycznych oraz programu terapeutycznego). Podstawą wydania rekomendacji była analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona w pośrednim porównaniu do bozentanu za pomocą wspólnego komparatora (placebo) [94].	2005
	tadalafil + iloprost syldenafil + iloprost iloprost	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania: duoterapii (tadalafil + iloprost lub sildenafil + iloprost) czy iloprostu w analizowanym wskazaniu [69].	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	tadalafil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania tadalafilu w dawce 40 mg (20 mg 2x na dobę) stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [54].	2010
	syldenafil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania sildenafilu w dawce 60 mg (3x 20 mg/dobę) stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (pierwotnego lub wtórnego wywołanego chorobą tkanki łącznej) w III klasie czynnościowej NYHA według WHO w sytuacji niedostatecznej odpowiedzi na konwencjonalne terapie (blokery kanału wapniowego, diuretyki, dogoksyny, warfaryna) [55].	2007
	bozentan	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego, tętniczego nadciśnienia płucnego lub nadciśnienia płucnego związanego ze schorzeniami tkanki łącznej u chorych w III lub IV klasie czynnościowej według WHO [95].	2002
	treprostynil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Rekomendacja z ograniczeniami (pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym i wtórnym wywołanym chorobą tkanki łącznej w III lub IV klasie czynnościowej NYHA, którzy: nie odpowiedzieli na terapię nieprostanoidową; nie są kandydatami do terapii epoprostenolem) [96].	2006
		Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w III lub IV klasie czynnościowej według NYHA, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię [97].	2004
		Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, u chorych w II, III lub IV klasie czynnościowej według NYHA [98].	2002
	tadalafil + iloprost syldenafil + iloprost iloprost	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania: duoterapii (tadalafil + iloprost lub sildenafil + iloprost) czy iloprostu w analizowanym wskazaniu [70].	-
National Institute for Health and Clinical	tadalafil	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [75].	-
	tadalafil + iloprost		

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok
Excellence (NICE)	syldenafil		
	syldenafil + iloprost		
	bozentan		
	iloprost		
	treprostynil		
Haute Autorité de Santé (HAS)	tadalafil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania tadalafilu w dawce 40 mg (20 mg 2x na dobę) stosowanego w terapii idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego lub tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobą tkanki łącznej (II i III klasa funkcjonalna według WHO) [71].	2011
		Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania tadalafilu w dawce 40 mg (20 mg 2x na dobę) stosowanego w terapii idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego lub tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobą tkanki łącznej (II i III klasa funkcjonalna według WHO) [72].	2010
	syldenafil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania sildenafilu w dawce 20 mg stosowanego doustnie (tabletki) w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży w wieku 1-17 lat [73]. Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania sildenafilu w dawce 10 mg stosowanego wziewnie (zawiesina w proszku) w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [73].	2012
		Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania sildenafilu w dawce 60 mg (20 mg 3x na dobę) stosowanego w terapii idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego lub tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobą tkanki łącznej (II i III klasa funkcjonalna według WHO) [74].	2011
		Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania sildenafilu w dawce 60 mg (3x 20 mg/dobę) stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (III klasa funkcjonalna według WHO) [56].	2006
	bozentan	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie stosowania i finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®) we wszystkich zarejestrowanych dawkach (32 mg, 62,5 mg oraz 125 mg) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym, a także związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonymi wadami serca w II lub III klasie czynnościowej według WHO [99], [100], [101].	2011, 2010, 2009
	iloprost	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie stosowania i finansowania ze środków publicznych iloprostu w postaci roztworu do inhalacji z nebulizatora (Ventavis®) w leczeniu nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej u pacjentów zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według WHO [102].	2011
	treprostynil	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie stosowania i finansowania ze środków publicznych treprostynilu w postaci roztworu do infuzji podskórnej (Remodulin®) w leczeniu nadciśnienia płucnego o charakterze idiopatycznym lub związanym z chorobami tkanki łącznej w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO [103], [104].	2011, 2005

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok
	tadalafil + iloprost syldenafil + iloprost	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania: duoterapii (tadalafil + iloprost lub syldenafil + iloprost) w analizowanym wskazaniu [76].	-
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	tadalafil	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [85].	-
	tadalafil + iloprost		
	syldenafil		
	syldenafil + iloprost		
	bozentan		
	iloprost		
	treprostynil		
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	tadalafil	Agencja wydała pozytywną opinię (z restrykcjami) w sprawie finansowania tadalafilu w dawce 40 mg (20 mg 2x na dobę) stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (II i III klasa funkcjonalna według WHO) [77].	2012
		Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania tadalafilu w dawce 40 mg (20 mg 2x na dobę) stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (II i III klasa funkcjonalna według WHO) [57].	2011
	syldenafil	Agencja wydała pozytywną opinię (z restrykcjami) w sprawie finansowania syldenafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży w wieku 1-17 lat [105].	2012
		Agencja wydała pozytywną opinię (z restrykcjami) w sprawie finansowania syldenafilu w dawce 0.8mg/mL (dożylnie) na dobę stosowanego w terapii idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego oraz tętniczego nadciśnienia tętniczego związanego z chorobą tkanki łącznej (II i III klasa funkcjonalna wg WHO) [79].	2011
		Agencja wydała pozytywną opinię (z restrykcjami) w sprawie finansowania syldenafilu w dawce 20 mg 3x na dobę stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (II klasa funkcjonalna wg WHO) [58].	2010
		Agencja wydała pozytywną opinię (z restrykcjami) w sprawie finansowania syldenafilu w dawce 20 mg (3x na dobę) stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (III klasa funkcjonalna wg WHO) [83].	2006
		Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania bozentanu (Tracleer®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>Health Service of Scotland</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w II klasie czynnościowej według WHO ze względu na brak odpowiednich dokumentów przedłożonych przez producenta w odniesieniu do zastosowania preparatu w analizowanym wskazaniu [106].	2008
	bozentan	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania bozentanu (Tracleer®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> . Agencja powołuje się na procedury rejestracyjne EMA, podkreślając jednocześnie, że dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej preparatu są ograniczone (stan na: 2003	2003

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok
		r.). W dokumencie zaznaczono, że bozentan może stanowić potencjalnie użyteczną opcję terapeutyczną w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według WHO [107].	
	iloprost	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania iloprostu w postaci roztworu do inhalacji z nebulizatora (Ventavis®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Scotland</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z ograniczeniem do pacjentów w III klasie czynnościowej według WHO, w terapii II rzutu, w przypadku kiedy leczenie bozentanem jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane przez chorych [108].	2005
	tadalafil + iloprost syldenafil + iloprost treprostynil	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania: duoterapii (tadalafil + iloprost lub syldenafil + iloprost) oraz treprostynilu w analizowanym wskazaniu [78].	-
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	tadalafil	Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania tadalafilu stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [59].	2010
	syldenafil	Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania syldenafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży w wieku 1-17 związanego z wrodzoną wadą serca [83].	2011
		Agencja wydała pozytywną opinię (z restrykcjami) w sprawie finansowania roztworu syldenafilu stosowanego dożylnie w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [82].	2010
		Agencja wydała pozytywną opinię (z restrykcjami) w sprawie finansowania syldenafilu w dawce 20 mg 3x na dobę stosowanego w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (II i III klasa funkcjonalna wg WHO) [60].	2010
	bozentan	Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania bozentanu (Tracleer®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Wales</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych zakwalifikowanych do II klasy czynnościowej według WHO ze względu na brak przedłożenia przez producenta odpowiednich dokumentów w związku z wygaśnięciem pozwolenia do obrotu preparatu [109], [110].	2011, 2009
	iloprost	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania iloprostu w postaci roztworu do inhalacji (Ventavis®) ze środków publicznych w ramach specjalistycznych świadczeń <i>National Health Service of Wales</i> w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z ograniczeniem do pacjentów zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według NYHA w ramach terapii II rzutu, w przypadku kiedy leczenie preparatami doustnymi jest nieskuteczne lub przeciwwskazane [111].	2007
	tadalafil + iloprost syldenafil + iloprost treprostynil	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania: duoterapii (tadalafil + iloprost lub syldenafil + iloprost) oraz treprostynilu w analizowanym wskazaniu [81].	2010
<i>Swedish Council on Technology Assessment in</i>	tadalafil	Agencja nie wydała oficjalnych opinii (pozytywnych ani negatywnych) w sprawie finansowania leków w analizowanym wskazaniu [84].	-
	tadalafil + iloprost		
	syldenafil		

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok
Health Care (SBU)	syldenafil + iloprost		
	bozentan		
	iloprost		
	treprostynil		

Światowe agencje oceny technologii medycznych w ciągu ostatnich lat wydały szereg rekomendacji dotyczących finansowania tadalafilu w monoterapii. Odnośnie duoterapii (tadalafil + iloprost) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego dotychczas żadna z wymienionych wyżej agencji nie wydała oficjalnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie ich finansowania ze środków publicznych. Ponadto, brytyjska (*NICE*) [75], niemiecka (*IQWiG*) [85], i szwedzka (*SBU*) [84] agencja ds. oceny technologii medycznych nie wydały do tej pory żadnej opinii (pozytywnej ani negatywnej) w sprawie finansowania monoterapii - tadalafilu w analizowanym wskazaniu.

Tadalafil stosowany w monoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego w populacji dorosłych uzyskał pozytywne opinie w Australii (listopad 2011 roku [52]), Francji (styczeń 2011 [71]), Kanadzie (lipiec 2010 roku [54]) oraz Szkocji (czerwiec 2012 roku [77]). Negatywne opinie dotyczące finansowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego zostały wydane we Francji (czerwiec 2010 [72]), Walii (kwiecień 2010 [59]) oraz Szkocji (kwiecień 2011 [57]).

Zdecydowana większość opinii dotyczących finansowania monoterapii tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ma charakter pozytywny.

Warto zauważyć, że o ile jedne agencje (Australia, Francja, Kanada) zdecydowały się na wydanie pozytywnych opinii bezwarunkowo, to w innych krajach (Szkocja, Walia) agencje zawsze podchodziły do kwestii finansowania nieco ostrożniej wydając opinie pozytywne z restrykcjami. Restrykcje te dotyczą objęcia opieką pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przez specjalistów z doświadczeniem w leczeniu tego typu choroby.

8. Aspekty kosztowe finansowania technologii medycznej ze środków publicznych

Analizowany problem zdrowotny obejmuje finansowanie stosowania tadalafilu (preparat Adcirca®) ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO.

Obecnie leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej według WHO finansowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (kod programu: 03.0000.331.02) [31]. W ramach programu Narodowy Fundusz Zdrowia pokrywa koszty terapii sildenafilem, bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz sildenafilem stosowanym w skojarzeniu z iloprostem [12].

Na podstawie analizy wskazań preparatów obecnie finansowanych w ramach wspomnianego programu [12] oraz wskazań do stosowania tadalafilu ustalono, że finansowanie tadalafilu ze środków publicznych może mieć miejsce w ramach programu lekowego – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (uwzględnienie tadalafilu w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [62] w ramach analizowanego programu zdrowotnego funkcjonują 4 grupy limitowe (oddzielne grupy limitowe dla każdej substancji czynnej):

- 1056.0, Bosentan, zawierającą jedną prezentację leku Tracleer® (56 tabletek á 125 mg);
- 1063.0, Iloprost, zawierającą jedną prezentację leku Ventavis® (30 ampulek á 1 ml á 10 mcg);
- 1076.0, Sildenafilum, zawierającą jedną prezentację leku Revatio® (90 tabletek á 20 mg);
- 1083.0, Treprostynilum, zawierającą 3 prezentacje produktu leczniczego Remodulin® (1 mg/ml, 2,5 mg/ml i 5 mg/ml; fiołki á 20 ml).

Informacje kosztowe dotyczące wskazanych grup limitowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty jednostkowe substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” [62].

Nazwa leku	Grupa limitowa	Cena urzędowa zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Tracleer® (56 tabletek á 125 mg)	1056.0, Bosentan	9 828,00	10 515,96	10 515,96
Ventavis® (30 ampulek á 1 ml á 10 mcg)	1063.0, Iloprost	1 807,13	1 933,63	1 933,63
Revatio® (90 tabletek á 20 mg)	1076.0, Sildenafilum	2 340,67	2 504,52	2 504,52
Remodulin®, roztwór do infuzji, 1 mg/ml, fiolka á 20 ml	1083.0, treprostynilum	12 690,00	13 578,3	13 578,3
Remodulin®, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, fiolka á 20 ml		31 726,08	33 946,91	33 946,91
Remodulin®, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, fiolka á 20 ml		63 453,24	67 894,97	67 894,97

W związku z powyższym w ramach analizy założono, że analogicznie do ww. grup limitowych, w przypadku refundacji produktu leczniczego Adcirca® utworzona będzie osobna grupa limitowa dla tadalafilu. W ramach nowej grupy limitowej uwzględniony będzie produkt tadalafilu – preparat Adcirca® (opakowanie 56 tabletek x 20 mg).

O zasadności utworzenia osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Adcirca® świadczy fakt, iż zastosowanie każdej z analizowanych substancji czynnych może być skuteczne u pacjentów, u których wcześniej odnotowano brak skuteczności na dany lek z analizowanego grona, co oznacza, że indywidualna odpowiedź na leczenie może zależeć od rodzaju zastosowanej substancji czynnej.

Obecnie produkt leczniczy Adcirca® nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych. Należy również zwrócić uwagę na relatywnie wysokie koszty refundacji leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego a także konieczność intensywnej opieki pacjentów z analizowanej populacji.

Finansowanie tadalafilu w ramach programu lekowego, ze ściśle określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia z programu lekowego, gwarantowałoby stosowanie produktu leczniczego Adcirca® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzezonego produktu (ograniczając tym samym prawdopodobieństwo stosowania poza rozważanym wskazaniem).

Tętnicze nadciśnienie płucne klasyfikowane jest jako choroba ultrazadka. Idealnym narzędziem do finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w chorobach ultrazadkach przy uwzględnieniu ww. aspektów kosztowych i konieczności intensyfikacji opieki pacjentów z analizowanej populacji są programy lekowe.

8.1. Kalkulacja ceny produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)

8.2. Koszt finansowania ze środków publicznych tadalafilu oraz substancji obecnych w programie lekowym „Leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego”



8.1. Kalkulacja kosztu stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil)

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu tadalafilu ze środków publicznych w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w osobnej grupie limitowej, płatnik publiczny ponosił będzie koszt produktu leczniczego Adcirca® na poziomie jego ceny hurtowej brutto.

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o., cena producenta netto preparatu Adcirca® (56 tabletek po 20 mg tadalafilu) wynosić będzie [REDACTED]

Kalkulację ceny hurtowej brutto preparatu Adcirca® (opakowanie 56 tabletek po 20 mg tadalafilu) z uwzględnieniem aktualnie obowiązującej stawki podatku VAT (8%) [26], [27] oraz marży hurtowej (wynoszącej 7%, 6% oraz 5% odpowiednio w roku 2012, 2013 oraz roku 2014 i kolejnych latach) [28] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu Adcirca® (opakowanie 56 tab. po 20 mg tadalafilu) w 2012 r., 2013 r., 2014 r. i kolejnych.

Kategoria	Wartość parametru w 2012 r.	Wartość parametru w 2013 r.	Wartość parametru w 2014 r. i kolejnych latach
Cena producenta netto	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena producenta brutto [26], [27]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto [28]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Limit finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba mg substancji czynnej w opakowaniu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt 1 mg tadalafilu dla NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z powyższych obliczeń wynika, że płatnik publiczny, decydując się na objęcie finansowaniem ze środków publicznych stosowania tadalafilu w analizowanym wskazaniu, będzie ponosił koszt 1 mg wynoszący **2,042 zł w 2012 r., 2,023 zł w 2013 r. oraz 2,004 zł w roku 2014 r. i kolejnych latach.**

8.2. Koszt finansowania ze środków publicznych tadalafilu oraz substancji obecnych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”

W ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [12], [31] dla pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej według WHO dostępne są: sylденаfil, bozentan, iloprost, treprostynil oraz sylденаfil w skojarzeniu z iloprostem.

W opracowaniu założono, że w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu tadalafilu w ramach wspomnianego programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego będzie on stosowany u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń klasy III według klasyfikacji WHO na analogicznych zasadach jak obecnie syldenafil tj. w monoterapii oraz w skojarzeniu z iloprostem.

Jako komparator dla stosowania tadalafilu w monoterapii w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego wybrano monoterapię syldenafilem (I rzut), bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem (II rzut). Komparatorem dla stosowania tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego będzie terapia skojarzona syldenafilu z iloprostem. Szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 5.

W opracowaniu przedstawiono koszty leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafilami (monoterapia oraz leczenie skojarzone), a także wszystkimi substancjami obecnymi w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ to na Narodowym Funduszu Zdrowia spoczywa finansowanie substancji czynnych obecnych w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

Kalkulacje kosztów określono w oparciu o schematy dawkowania substancji czynnych określone w opisie programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [12]. Dawkowanie tadalafilu określono na podstawie schematu podawania z Charakterystyki produktu leczniczego [20]. W przypadku podawania tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem przyjęto dawkowanie iloprostu według opisu programu. Schematy dawkowania porównywanych preparatów zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 18. Schemat dawkowania tadalafilu oraz leków finansowanych w ramach programu lekowego.

Preparat	Leczenie	Dawkowanie
Sildenafil (Revatio®; tabletki powlekane)	Monoterapia w I rzucie leczenia lub terapia skojarzona w II rzucie leczenia	20 mg trzy razy na dobę (60 mg/d) [21].
Bozentan (Tracleer®; tabletki powlekane)	Monoterapia w I lub II rzucie leczenia	Dawka początkowa: 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększenie do dawki podtrzymującej - 125 mg dwa razy na dobę [12].
Iloprost (Ventavis®; roztwór do inhalacji z nebulizatora)	Monoterapia lub terapia skojarzona w II rzucie leczenia	W ramach monoterapii drugiego rzutu: dawka na jedną inhalację: 2,5 µg lub 5,0 µg iloprostu, rozpoczynając od podania dawki 2,5 µg w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji - 5,0 µg; 6-9 inhalacji na dobę. Średnio: 7,5 inhalacji na dobę [12]. W ramach leczenia skojarzonego – dawkowanie takie samo, maksymalna liczba inhalacji - 8 na dobę. Średnio 7 inhalacji na dobę [12].
Treprostynil (Remodulin®; roztwór do infuzji podskórnej)	Monoterapia w II rzucie leczenia	Lek podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej w dawkach w zakresie od 1,25 ng/kg/minutę do 15 - 20 ng/kg/minutę. Średnie dawkowanie fazy podtrzymującej leczenia wynosi 20,7 ng/kg/minutę wg Rejestru PHPOL [12].
Tadalafil (Adcirca®; tabletki powlekane)	Monoterapia w I i II rzucie leczenia lub terapia skojarzona w II rzucie leczenia	40 mg raz na dobę [20].

Oszacowanie kosztów poszczególnych preparatów uwzględnia dawkowanie w fazie podtrzymującej, tj. 250 mg/d bozentanu oraz 20,7 ng/kg/minutę treprostynilu. W przypadku preparatu w postaci wziewnej refundacji podlega cała zużyta ampułka 10 mcg, niezależnie od wielkości dawki podanej w czasie 1 inhalacji (2,5 mcg czy 5 mcg) [23].

W obliczeniach kosztu treprostynilu przyjęto masę ciała pacjenta równą 75 kg (średnia masa ciała pacjenta określona na podstawie opinii eksperta [86]).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt 1 mg substancji czynnych dla leków finansowanych w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”; koszt określono na podstawie Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [32] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. [62]. Koszt 1 mg treprostynilu określono jako średni ważony udziałem w rynku koszt 1 mg substancji. Wielkość sprzedaży poszczególnych opakowań produktu Remodulin® (treprostynil) określono na podstawie Komunikatu NFZ [88].

Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym klasy III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.



Tabela 19. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz leków finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [32], [62].

Substancja czynna	Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r.	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego w 2013 r.	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego w 2014 r. i kolejnych latach
Bozentan	1 mg	1,502 zł	1,488 zł	1,474 zł
Syldenafil	1 mg	1,391 zł	1,378 zł	1,365 zł
Iloprost	1 amp. 10 mcg	64,454 zł	63,852 zł	63,250 zł
Treprostynil	1 mg	678,935 zł	672,590 zł	666,245 zł
Tadalafil	1 mg	■	■	■

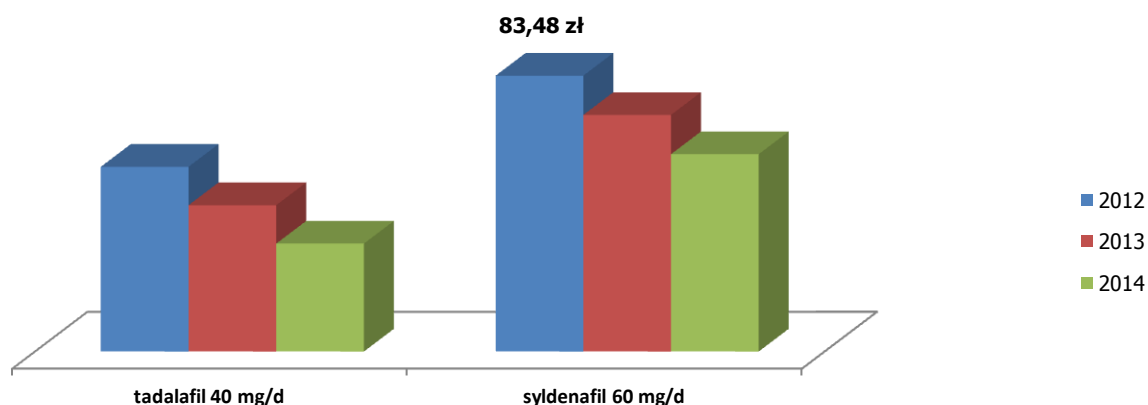
*na podstawie Tabela 17.

W tabeli oraz na wykresach poniżej przedstawiono dzienny koszt terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego poszczególnymi substancjami przy założeniu dawkowania zawartego w Tabela 18 oraz wyceny jednej jednostki rozliczeniowej zawartej w Tabela 19.

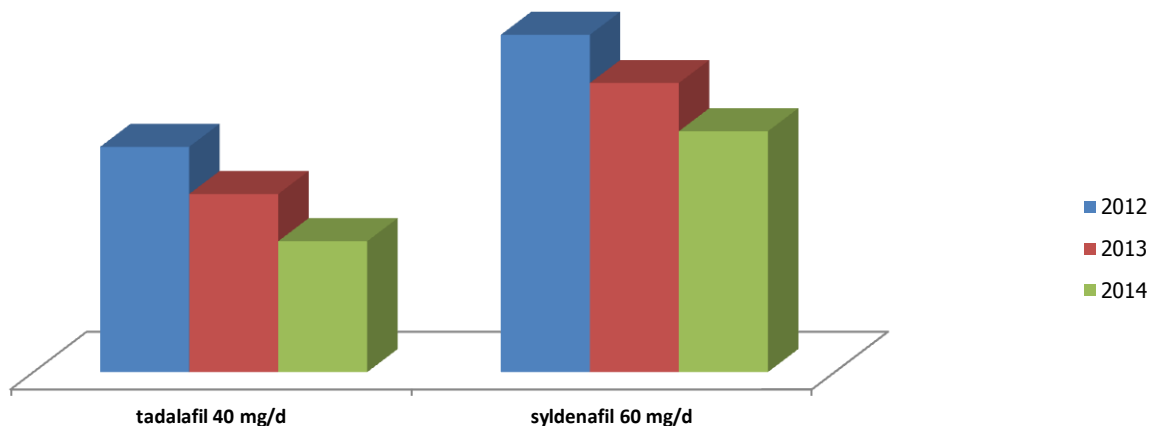
Tabela 20. Dzienny oraz roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach.

Substancja czynna	Dzienna dawka	Dzienny koszt terapii I rzutu z perspektywy płatnika publicznego			Roczny koszt terapii I rzutu z perspektywy płatnika publicznego [#]		
		Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 i kolejne	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 i kolejne
Syldenafil	60 mg	83,48 zł (60 mg * 1,391 zł)	82,70 zł (60 mg * 1,378 zł)	81,92 zł (60 mg * 1,365 zł)	30 492,53 zł	30 207,55 zł	29 922,58 zł
Tadalafil	40 mg	■	■	■	■	■	■

roczne koszty terapii otrzymano poprzez pomnożenie dziennych kosztów przez 365,25 (średnia liczba dni w roku).



Rysunek 1. Dzienny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r., 2013 r., 2014 r. i kolejnych latach.



Rysunek 2. Roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w latach 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach.

Roczny koszt stosowania tadalafilu wynoszący

[Redacted text]

W tabeli oraz na wykresach poniżej przedstawiono dzienny oraz roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

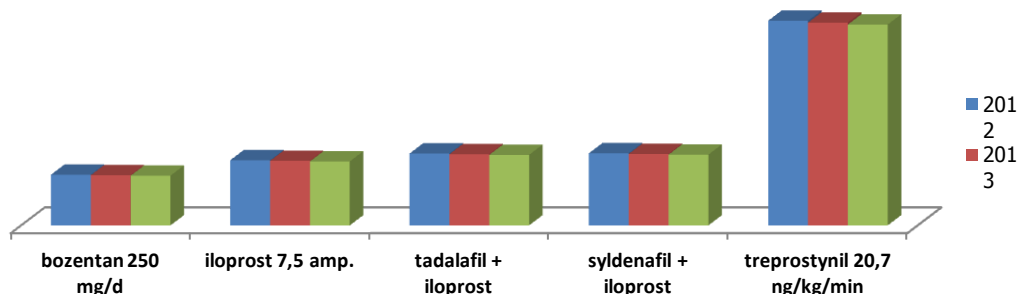
Tabela 21. Dzienny oraz roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych stosowanych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, w latach 2012, 2013, 2014 i kolejnych.

Substancja czynna	Dzienna dawka*	Dzienny koszt terapii II rzutu z perspektywy płatnika publicznego			Roczny koszt terapii II rzutu z perspektywy płatnika publicznego [#]		
		Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 i kolejne	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2014 i kolejne
Bozentan	250 mg	375,57 zł (250 mg * 1,502 zł)	372,06 zł (250 mg * 1,488 zł)	368,55 zł (250 mg * 1,474 zł)	137 176,94 zł	135 894,92 zł	134 612,89 zł
Iloprost	7,5 amp.	483,41 zł (7,5 amp. * 64,454 zł)	478,89 zł (7,5 amp. * 63,852 zł)	474,37 zł (7,5 amp. * 63,250 zł)	176 564,59 zł	174 914,45 zł	173 264,32 zł
Tadalafil	40 mg	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Tadalafil + iloprost	40 mg + 7 amp.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Sildenafil + iloprost	60 mg + 7 amp.	534,66 zł (60 mg * 1,391 zł +7 amp. * 64,454 zł)	529,67 zł (60 mg * 1,378 zł +7 amp. * 63,852 zł)	524,67 zł (60 mg * 1,365 zł +7 amp. * 63,852 zł)	195 286,15 zł	193 461,04 zł	191 635,94 zł
Treprostynil	20,7 ng/kg/min	1 517,83 zł (0,03 mg/kg * 75 kg * 678,935 zł)^	1 503,64 zł (0,03 mg/kg * 75 kg * 672,590 zł)^	1 489,46 zł (0,03 mg/kg * 75 kg * 666,245 zł)	554 386,43 zł	549 205,23 zł	544 024,04 zł

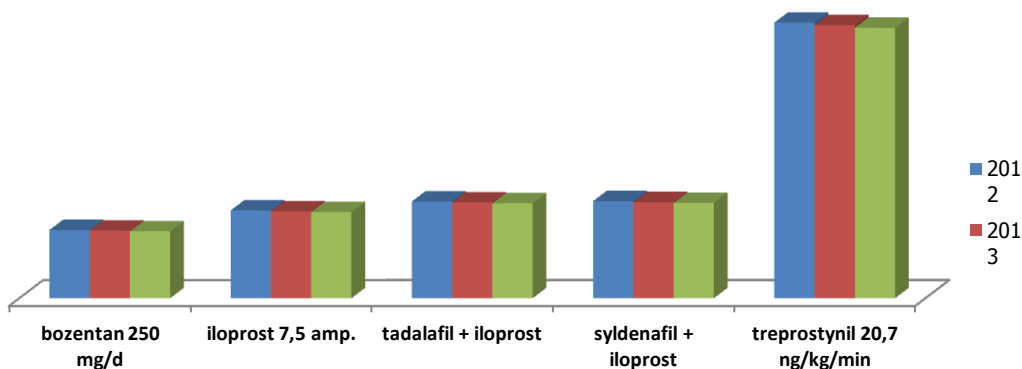
*na podstawie Tabela 18

^dzienną dawkę Treprostynilu w przeliczeniu na mg/kg wyznaczono w następujący sposób $20,7 \text{ ng/kg/min} = 20,7 * 60 * 24 / 10^6 \text{ mg/kg} = 0,03 \text{ mg/kg}$

roczne koszty terapii otrzymano poprzez pomnożenie dziennych kosztów przez 365,25 (średnia liczba dni w roku).



Rysunek 3. Dzienny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r., 2013 r., 2014 r. i kolejnych latach.



Rysunek 4. Roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w latach 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach.

Roczny koszt duoterapii tadalafilu z iloprostem stosowanej w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wynosi [REDACTED]

Roczny koszt monoterapii produktem leczniczym Adcirca® stosowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest niższy w odniesieniu do terapii sildenafilem, bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem. Natomiast w terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem jest tańsze od duoterapii sildenafilem i iloprostem oraz monoterapii treprostynilem.

8.3. Pozostałe koszty związane z terapią tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego

Płatnik publiczny obok kosztów leków refundowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” będzie ponosił koszty związane ze świadczeniami pobytowymi oraz wizytami ambulatoryjnymi.

Koszt świadczeń pobytowych w jednostce realizującej program zależy od postaci leków i schematów ich stosowania, ale także od konieczności wykonania diagnostyki związanej z monitorowaniem stanu pacjenta w programie lekowym.

Ze względu na fakt, iż wszystkie leki uwzględnione w analizie (także tadalafil) stosowane są doustnie, w postaci inhalacji lub infuzji podskórnych (które odbywają się w warunkach ambulatoryjnych) nie istnieją przesłanki do stacjonarnej realizacji programu. Pacjenci odbierają leki do stosowania w domu podczas wizyt ambulatoryjnych. Ponieważ jednostki realizujące program mogą wydać pacjentowi zapas leku pozwalający maksymalnie na miesięczną kurację założono, że pacjent odbywa 12 wizyt ambulatoryjnych w roku.

Liczba i częstość wizyt czy pobytu pacjentów w szpitalu zależy zatem jedynie od konieczności wykonania diagnostyki związanej z monitorowaniem stanu pacjenta w programie lekowym oraz odbioru kolejnej dawki leku. Opis programu nakłada obowiązek wykonania co 3-6 miesięcy (2-4 razy w roku) zestawu badań nieinwazyjnych i co 12-24 miesiące badania hemodynamicznego, które należy do badań inwazyjnych [12]. Można, zatem przyjąć, że przeciętny pacjent pojawiając się w jednostce opieki medycznej po odbiór leków będzie miał wykonywane badania nieinwazyjne w trybie ambulatoryjnym. Dodatkowo zostanie poddany trzydniowej hospitalizacji raz na rok lub raz na dwa lata (średnia 0,75 hospitalizacji 3-dniowej rocznie) ze względu na diagnostykę inwazyjną.

Koszt diagnostyki – zgodnie z zasadami finansowania programów lekowych – ujęty jest w formę ryczałtu na roczną terapię jednego pacjenta w ramach programu lekowego [34].

Badając kształtowanie się kosztu terapii tadalafillem w programie lekowym należy założyć, że lek ten będzie generował nakłady dające się zakwalifikować do takich samych kategorii kosztowych – nakłady na diagnostykę, świadczenia ambulatoryjne i pobytowe - jak pozostałe substancje obecne w programie.

Zakładając, że pacjenci leczeni tadalafillem w ramach programu lekowego podlegają przewidzianym w opisie programu badaniom koniecznym do wykonania, niezależnie od zastosowanego w programie

preparatu, w niniejszej analizie koszty diagnostyki i świadczeń pobytowych nie stanowią kosztów różniących porównywane opcje terapeutyczne.

Wspólne dla wszystkich preparatów koszty świadczeń pobytowych przedstawia poniższa tabela. Koszty te nie uwzględniają hospitalizacji koniecznych do terapii wyjątkowych stanów pacjenta, zaostrzeń przebiegu choroby, itp.

Tabela 22. Wspólne koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki dla wszystkich preparatów stosowanych w programie lekowym.

	Wycena punktowa [33], [34]	Cena punktu [30]	Średnia liczba świadczeń na rok	Koszt jednostkowy	Koszty pobytowe razem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	9 pkt.	52 zł/pkt.	2,25 (= 0,75 * 3)	468 zł	1 053 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu ((5.08.07.0000004)	2 pkt.		12	104 zł	1 248 zł
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli (5.08.08.0000038)	108 pkt.		1	5 616 zł	5 616 zł
Suma					7 917 zł

Wykazano, że niezależnie od stosowanego schematu leczenia roczny koszt świadczeń pobytowych i świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu lekowego u jednego pacjenta wynosi około 7 917 zł z perspektywy płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę porównanie kosztów terapii tadalafillem w I i II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z nakładami finansowymi generowanymi przez alternatywne preparaty, produkt leczniczy Adcirca[®] pozycjonuje się bardzo korzystnie.

Produkt leczniczy Adcirca[®] stosowany w monoterapii w I i II rzucie leczenia pacjentów z idiopatycznym lub o etiologii kolagenoz tętniczym nadciśnieniem płucnym znajdujących się w III klasie czynnościowej wg WHO jest tańszy od monoterapii sildenafilem, bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem. Sildenafil jest jedynym schematem I rzutu uwzględnionym w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (kod: 03.0000.331.02) dla pacjentów z analizowanej populacji.

Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym klasy III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.



Stosowanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego od stosowania sildenafilu w skojarzeniu z iloprostem oraz treprostynilu.

9. Podsumowanie

- I. Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Adcirca[®] (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (finansowanie w ramach programu lekowego).
- II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*) przedstawia się następująco:
- (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) będą stanowili chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO,
 - (I) ocenianą technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Adcirca[®] (tadalafil) w ww. wskazaniu (w monoterapii w I lub II rzucie leczenia oraz w duoterapii z iloprostem w II rzucie leczenia),
 - (C) komparatorami dla ocenianej technologii lekowej w ww. wskazaniu będą: syldenafil w monoterapii w I rzucie leczenia oraz syldenafil w duoterapii z iloprostem (komparator podstawowy), bozentan, iloprost, treprostynil w II rzucie leczenia,
 - (O) do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: skuteczność kliniczna mierzona: poprawą wydolności wysiłkowej, ocenianą na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmianą klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO, zmniejszeniem uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borga, ryzykiem wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego, ryzykiem zgonu w okresie leczenia, a także profil bezpieczeństwa ocenianych schematów leczenia mierzony ryzykiem wystąpienia: jakichkolwiek działań niepożądanych i działań niepożądanych bezpośrednio związanych z zastosowanym leczeniem.
- III. Zastosowanie tadalafilu (Adcirca[®]) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych w II i III klasie czynnościowej NYHA według WHO jest rekomendowane w obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z zakresu diagnostyki i leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (klasa zaleceń – I, poziom wiarygodności B) [3].
- IV. Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Prezes AOTM nie wydali dotychczas (stan na: grudzień 2012 rok) żadnych stanowisk/rekomendacji w

sprawie finansowania ze środków publicznych tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [38].

V. **Światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych** (stan na: grudzień 2012 rok) **takie jak: CADTH (2011) [54], PBAC (2011) [52], HAS (2011) [71] i SMC (2012) [77] wydały pozytywne opinie dotyczące finansowania ze środków publicznych tadalafilu (Adcirca®) w analizowanym wskazaniu. Szkocka SMC wydała pozytywną opinię z restrykcjami**, które dotyczą ścisłego ordynowania produktów leczniczych przez lekarzy doświadczonych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [77]. Tylko walijska AWMMSG (2010) [59] wydała negatywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji wnioskowanej. W przypadku pozostałych analizowanych światowych Agencji HTA (IQWiG, SBU oraz NICE) na ich stronach internetowych nie odnaleziono żadnych opinii (pozytywnych lub negatywnych) odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcirca® w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [75], [84], [85]. Ponadto, żadna z analizowanych światowych agencji HTA nie oceniała zasadności finansowania duoterapii (tadalafil + iloprost) [69], [70], [75], [76], [78], [81], [84], [85].

VI. Najbardziej odpowiednią strategią refundacyjną jest finansowanie tadalafilu ze środków publicznych w ramach programu lekowego – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (kod: 03.0000.331.02; uwzględnienie tadalafilu w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych) w ramach odrębnej grupy limitowej.

Proponowana przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o., cena producenta netto preparatu Adcirca® (56 tabletek po 20 mg tadalafilu) wynosi [REDACTED]

Roczny koszt stosowania tadalafilu w terapii I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, wynoszący [REDACTED]

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

Roczny koszt duoterapii tadalafilu z iloprostem stosowanej w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wynosi [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

10. Bibliografia

- [1] Torbicki A. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego 2009. Med. Dypl. 2009; 18 (12): 20 - 22.
- [2] Kuźnica-Wiatr M, Podolec P. Tętnicze nadciśnienie płucne - praktyczne implikacje konsensusu z Dana Point. Kardiol. Dypl. 2010; 9 (3): 12-14, 16-18, 20-21.
- [3] Galie N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT).Kardiol. Pol. 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544.
- [4] 6-minutowy test chodu jako narzędzie do monitorowania przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (PH) i innych jednostek chorobowych. www.kardiologiainwazyjna.pl (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [5] Cisowska M, Lewczuk J. Aktualne spojrzenie na patofizjologię tętniczego nadciśnienia płucnego. Pol. Merkurusz Lek. 2007; 22 (130): 286-290.
- [6] Torbicki A. Sylденаfil i inni: Obowiązkowe lektury uzupełniające. [Komentarz do artykułu pt. Stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego].Kardiol. Dypl. 2010; 9 (4): 22-29.
- [7] Sobkowicz B. Leczenie nadciśnienia płucnego – terażniejszość, przyszłość, sytuacja w Polsce. Kardiol Op Fakt 2011; 1: 86–92.
- [8] Zembala M. Jakość i koszty w medycynie. Program terapeutyczny nadciśnienia płucnego Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (4): 466–468.
- [9] Damps-Konstańska I, Konstański Z, Jassem E. Leczenie nadciśnienia płucnego. Wiad Lek 2007; 60 (11–12): 545–549.
- [10] Kamiński K. Nadciśnienie płucne – aktualne spojrzenie na przyczyny i diagnostykę. Kardiol Op Fakt 2010; 1: 87–97.
- [11] Szyszka A. Sesja IV – Varia - sesja interdyscyplinarna. Nadciśnienie płucne. Przew Lek 2008; 1: 84-86.
- [12] Opis programu zdrowotnego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”. Załącznik nr B.31. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
- [13] McLaughlin VV, Archer S, Badesch DB. et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53; 1573-1619.
- [14] Czajkowski M, Gniot J, Dąbrowski W. et al.: Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. Adv Clin Exp Med 2006, 15, 3, 527-534.
- [15] Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009 POLKARD. Rejestr tętniczego i zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.
- [16] Świerad M, Zakliczyński M, Maruszewski M, et al. Ocena odwracalności nadciśnienia płucnego oczekiwanym standardem diagnostycznym i prognostycznym na oddziałach kardiologicznych w Polsce. Kardiol. Pol. 2009; 67 (1): 106-109.
- [17] Agencja Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [18] Agencja Oceny Technologii Medycznych; Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.
- [19] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), sylденаfilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

- [20] Charakterystyka produktu leczniczego: Adcirca®.
- [21] Charakterystyka produktu leczniczego: Revatio®.
- [22] Charakterystyka produktu leczniczego: Tracleer®.
- [23] Charakterystyka produktu leczniczego: Ventavis®.
- [24] Charakterystyka produktu leczniczego: Remodulin®.
- [25] Charakterystyka produktu leczniczego: Volibris®.
- [26] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.) oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [27] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej.
- [28] 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.
- [29] Zarządzenie Nr 38/2007/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 czerwca 2007 r. w sprawie zasad opracowywania przez Narodowy Fundusz Zdrowia terapeutycznych programów zdrowotnych.
- [30] Informator o umowach portalu internetowego Narodowego Funduszu Zdrowia, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data ostatniej aktualizacji: 18.12.2012 r.).
- [31] Wykaz programów zdrowotnych (lekowych) – załącznik nr 5 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.; www.nfz.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: 19.12.2012 r.).
- [32] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych – załącznik nr 3 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.; www.nfz.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: 19.12.2012 r.).
- [33] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe) – załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.; www.nfz.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: 19.12.2012 r.).
- [34] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych – załącznik nr 2 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r.; www.nfz.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: 19.12.2012 r.).
- [35] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–30.
- [36] Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–9.
- [37] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 115 (5), 343–349 (1991).
- [38] Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM Rekomendacje i Stanowiska <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12> (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [39] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [40] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. et al. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce.* 2012; 03: 26-33.
- [41] Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM.* 2005, 98(11): 829-836.
- [42] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [43] The portal of rare diseases and orphan drugs. www.orpha.net (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [44] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).

- [45] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasystemu-choroby-rzadkie.pdf>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [46] Zimmermann A., Zimmermann R. Sierocze produkty lecznicze. Farm. Pol. 2009, tom 65, nr 15, s.15-18.
- [47] Zarządzenie Ministra Zdrowia w sprawie powołania Zespołu ds. Chorób Rzadkich <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=1&ml=pl&mi=785&mx=0&mt=&my=192&ma=011118>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [48] Ministerstwo Zdrowia - Rzecznik Prasowy. Dzień Chorób Rzadkich. 28 lutego 2011. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=016927>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [49] McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 78S–92S.
- [50] McLaughlin VV, Suissa S. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. The Power of Clinical Registries of Rare Diseases Circulation 2010; 122: 126–8.
- [51] Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009;119:2894-2903.
- [52] Public Summary Document November 2011 PBAC Meeting. Tadalafil, tablet, 20 mg, Adcirca®.
- [53] Public Summary Document November 2006 PBAC Meeting. Sildenafil Citrate, tablet, 20 mg, Revatio®.
- [54] Common drug review, CEDAC Meeting June 16, 2010, CEDAC Final recommendation July 15, 2010. Tadalafil (Adcirca® - Eli Lilly Canada Inc.) Indication: Pulmonary Arterial Hypertension.
- [55] Common drug review, CEDAC Meeting January 17, 2007, Notice of CEDAC Final recommendation February 14, 2007. Sildenafil (Citrato Revatio® - Pfizer Canada).
- [56] Transparency Committee Opinion, 15 February 2006. Revatio 20 mg, film-coated tablet.
- [57] Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice: tadalafil 20 mg film-coated tablets (Adcirca®), Eli Lilly and Company Limited. 08 April 2011.
- [58] Scottish Medicines Consortium, Statement of Advice: sildenafil, 20mg (as citrate) tablets (Revatio®), Pfizer Ltd. 15 January 2010.
- [59] All Wales Medicines Strategy Group, Advisory notice to NHS Wales, Tadalafil (Adcirca®), Eli Lilly & Co, April 2010.
- [60] All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Report, Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity. Pfizer Ltd. June 2010.
- [61] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 z dnia 2 kwietnia 2012 roku.
- [62] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
- [63] Kozielski J. Dusznosc w chorobach płuc. Przew. Lek 2007; 1: 45-47.
- [64] Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- [65] http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_nadciśnienia_płucnego_2009-280, lipiec 2012 (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). Kardiol. Pol. 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544).
- [66] Orphanet Report Series - List of Orphan Drugs in Europe. May 2012. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).

- [67] Galie N, Hossein A, Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353:21:2148-2157.
- [68] Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) – produkt leczniczy Adcirca®.
- [69] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-committee2.htm>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [70] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <http://cadth.ca/>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [71] Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, 5 janvier 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/adcirca_-_ct-9769.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [72] Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, 21 juillet 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/adcirca_-_ct-7800.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [73] Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, 6 juin 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/revatio_06062012_avis_ct12241.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [74] Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence, 5 janvier 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/revatio_-_ct6330.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [75] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [76] Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [77] Scottish Medicines Consortium. Tadalafil 20mg tablets (Adcirca®). 8 June 2012. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tadalafil_Adcirca_FINAL_June_2012_for_website.pdf, lipiec 2012.
- [78] Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [79] Scottish Medicines Consortium (SMC). sildenafil citrate 0.8mg/mL solution for injection (Revatio®). 4 February 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sildenafil_Revatio_IV_Abbreviated_FINAL_February_2011.doc_for_website.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [80] Scottish Medicines Consortium (SMC). sildenafil citrate 20mg tablets (Revatio®). 6 January 2006. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sildenafil_citrate_Revatio__235-06_.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [81] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.wales.nhs.uk/sites3/home.cfm?orgid=371>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [82] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Final Appraisal Recommendation. Sildenafil citrate (Revatio®) solution. December 2010. [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/sildenafil%20\(Revatio\)%20IV%20solution%20FAR%20website.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/sildenafil%20(Revatio)%20IV%20solution%20FAR%20website.pdf), (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [83] All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Sildenafil (Revatio®). Treatment of paediatric patients aged 1 to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. October 2011. [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/sildenafil%20\(Revatio®\)%20Statement%20of%20Advice.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/sildenafil%20(Revatio®)%20Statement%20of%20Advice.pdf), (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [84] Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). <http://www.sbu.se/en/>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [85] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/institute-for-quality-and-efficiency-in-health.2.en.html>, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [86] Badanie ankietowe przeprowadzone w lipcu 2012 r. z [REDACTED].

- [87] Projekt programu lekowego NFZ – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafilem”.
- [88] Komunikat DGL z 28.11.2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do sierpnia 2012 r.
- [89] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).
- [90] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).
- [91] Rekomendacja nr 52/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 10 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643189 w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0).
- [92] Rekomendacja nr 53/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643165 w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0).
- [93] Pharmaceutical Benefits Advisory Board; Public Summary Document, March 2008 PBAC Meeting.
- [94] Pharmaceutical Benefits Advisory Board; Public Summary Document, November 2005 PBAC Meeting.
- [95] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No21_tracleer_edrug_e.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [96] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Remodulin_July20_2006.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [97] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Remodulin%20\(treprostinil\)_Nov17_04.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Remodulin%20(treprostinil)_Nov17_04.pdf), (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [98] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No31_treprostinil_edrug_e.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [99] Haute Autorité de Santé (bozentan); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 5 janvier 2011.
- [100] Haute Autorité de Santé (bozentan); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 10 février 2010.
- [101] Haute Autorité de Santé (bozentan); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 21 janvier 2009.
- [102] Haute Autorité de Santé (iloprost); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 5 janvier 2011.
- [103] Haute Autorité de Santé (treprostynil); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 5 janvier 2011.
- [104] Haute Autorité de Santé (treprostynil); Commission de Transparence. Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. 20 juillet 2005.
- [105] Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sildenafil_citrate_Revatio_Abbreviated_FINAL_October_2012_for_website_e.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [106] Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/bosentan__Tracleer__Non_Submission__FINAL_October_2008.doc_for_website_.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [107] Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Bosentan_Tracleer__070303_.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).

- [108] Scottish Medicines Consortium (SMC). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/iloprost_trometamol_Ventavis__219-05.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [109] All Wales Medicines Strategy Group, [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Bosentan%20\(Tracleer\)%20Statement%20of%20Advice%20V1.1.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Bosentan%20(Tracleer)%20Statement%20of%20Advice%20V1.1.pdf) (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [110] All Wales Medicines Strategy Group, [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20-%20bosentan%20\(Tracleer\).pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Statement%20of%20Advice%20-%20bosentan%20(Tracleer).pdf), (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).
- [111] All Wales Medicines Strategy Group, http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/iloprost%20trometamol%20_Ventavis_.pdf, (ostatnia aktualizacja: grudzień 2012).

11. Spis tabel, rysunków

Spis tabel

Tabela 1. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego [3].	12
Tabela 2. Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Dana Point, 2008) [3], [10].	13
Tabela 3. Klasyfikacja kliniczna wrodzonych przecieków systemowo-płucnych związanych z tętniczym nadciśnieniem płucnym [3].	15
Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa tętniczego nadciśnienia płucnego [3], [6].	20
Tabela 5. Rokowanie w tętniczym nadciśnieniu płucnym [3], [7].	26
Tabela 6. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [3].	32
Tabela 7. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w odniesieniu do początkowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego [3].	33
Tabela 8. Klasy zaleceń oraz poziom wiarygodności danych [13].	35
Tabela 9. Kryteria włączenia do programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych [12], [64].	38
Tabela 10. Porównanie zaleceń programu zdrowotnego (lekowego) NFZ w Polsce i zaleceń w Europie (wraz z klasami zaleceń i oceną wiarygodności danych) odnoszących się do terapii tętniczego nadciśnienia płucnego [3], [7].	40
Tabela 11. Kryteria włączenia/ wyłączenia z leczenia tadalafil, dawkowanie i określenie czasu leczenia w ramach programu lekowego NFZ (na podstawie projektu programu [87]).	41
Tabela 12. Zestawienie danych z Charakterystyk Produktu Leczniczego dla preparatów zarejestrowanych do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [20], [21], [22], [23], [24], [25].	46
Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dla tadalafilu (interwencji wnioskowanej) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach I rzutu leczenia.	51
Tabela 14. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dla tadalafilu (technologii wnioskowanej) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach II rzutu leczenia.	54
Tabela 15. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie finansowania ze środków publicznych tadalafilu (a także tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem) oraz syldenafilu (a także syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem), bozentanu, iloprostu i treprostynilu stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106], [107], [108], [109], [110], [111] – stan na: 27.12.2012.	58
Tabela 16. Koszty jednostkowe substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” [62].	65
Tabela 17. Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu Adcirca® (opakowanie 56 tab. po 20 mg tadalafilu) w 2012 r., 2013 r., 2014 r. i kolejnych.	66
Tabela 18. Schemat dawkowania tadalafilu oraz leków finansowanych w ramach programu lekowego.	68
Tabela 19. Koszty jednostkowe tadalafilu oraz leków finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” [32], [62].	69
Tabela 20. Dzienny oraz roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w roku 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach.	69
Tabela 21. Dzienny oraz roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych stosowanych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, w latach 2012, 2013, 2014 i kolejnych.	71
Tabela 22. Wspólne koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki dla wszystkich preparatów stosowanych w programie lekowym.	74
Tabela 23. Koszty jednostkowe substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.	95
Tabela 24. Wycena 1 mg treprostynilu (Remodulin) na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Polska.	95

Spis rysunków

Rysunek 1. Dzienny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r., 2013 r., 2014 r. i kolejnych latach.	70
Rysunek 2. Roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w latach 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach.	70
Rysunek 3. Dzienny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w 2012 r., 2013 r., 2014 r. i kolejnych latach.	72
Rysunek 4. Roczny koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z perspektywy płatnika publicznego w latach 2012, 2013, 2014 i kolejnych latach.	72

12. Aneks

12.1. Charakterystyka technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Adcirca® (tadalafil)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcirca® firmy Eli Lilly [20].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: G04BE08.

Mechanizm działania:

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji ze zmniejszeniem stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) w mięśniach gładkich naczyń płucnych. Inhibitor fosfodiesterazy 5 (PDE5) jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana w kolorze pomarańczowym, w kształcie migdała z oznaczeniem „4467” na jednej stronie.

Wskazania do stosowania:

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych:

- leczenie idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka produktu Adcirca® wynosi 40 mg (2 x 20 mg) przyjmowane doustnie raz na dobę niezależnie od posiłku.

Mężczyźni w wieku podeszłym: ta grupa pacjentów nie wymaga specjalnych zmian dawkowania leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek zaleca się stosowanie leku w dawce początkowej nieprzekraczającej 20 mg

podawanych raz w ciągu doby. Dawka ta jednak może zostać zwiększona do 40 mg/dobę. Zmiana dawki uzależniona jest od skuteczności leku oraz tolerancji pacjenta na zastosowaną terapię. W grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Adcirca®.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: w grupie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią marskości wątroby (klasa A i B wg klasyfikacji Child Pugh) zaleca się rozpoczęcie terapii od pojedynczej dawki 10 mg/dobę, a następnie dawkę można zwiększyć do 20 mg/dobę. Należy zaznaczyć, iż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone, dlatego lekarz przepisujący lek powinien bardzo dokładnie ocenić stosunek korzyści do ewentualnego ryzyka wynikających z zastosowania terapii tadalafillem. W grupie pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C według klasyfikacji Child Pugh) nie zaleca się stosowania tadalafilu ze względu na brak badań klinicznych oceniających skuteczność i profil bezpieczeństwa leku w tejże populacji chorych.

Dzieci i młodzież: brak danych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni,
- ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mm Hg),
- jednoczesne stosowanie organicznych azotanów w jakiegokolwiek postaci,
- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor fosfodiesterazy 5 (PDE5).

Działania niepożądane:

Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Adcirca® zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5 , NI-3991 RA, Houten, Holandia

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/476/005-006.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 październik 2008 r.

12.2. Charakterystyki interwencji alternatywnych – komparatorów

12.2.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revatio® (syldenafil)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Revatio® firmy Pfizer Limited [21].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: G04BE03.

Mechanizm działania:

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny fosfodiesterazy typu 5, enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych, co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Postać farmaceutyczna:

Okrągłe, białe powlekane tabletki doustne, dwuwypukłe z oznaczeniem „PFIZER” z jednej strony oraz „ RVT 20” z drugiej.

Wskazania do stosowania:

Leczenie dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, w celu poprawy zdolności wysiłkowej:

- leczenie pierwotnych postaci nadciśnienia płucnego,
- leczenie wtórnych postaci nadciśnienia płucnego związanych z chorobami tkanki łącznej.

Dawkowanie i sposób podawania:

Zalecana dawka produktu leczniczego Revatio® wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Tabletki powinny być przyjmowane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. W przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć lek, powinien zrobić to jak najszybciej i następnie kontynuować normalne dawkowanie; nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej.

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby; w przypadku złej tolerancji leku należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- jednoczesne stosowanie leków będących źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) czy azotanów,
- jednoczesne stosowanie leków będących inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, ritonawir),
- utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.

Bezpieczeństwo stosowania sydenafilu nie było badane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, pacjentów po ostatnio przeżytym udarze mózgu, zawale mięśnia sercowego oraz ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg). W związku z tym stosowanie sydenafilu w ww. podgrupach pacjentów jest przeciwwskazane.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Revatio® (sydenafil) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Pfizer Limited, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/05/318/002.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2005 r.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 28 października 2010 r.

12.2.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ventavis® (iloprost) [substancja stosowana w monoterapii oraz duoterapii razem z tadalafilami i sydenafilem]

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Ventavis® firmy Bayer Schering Pharma AG [23].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **B01AC11.**

Mechanizm działania:

Iloprost, substancja czynna produktu leczniczego Ventavis®, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano takie działania farmakologiczne leku, jak:

hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania, rozszerzenie tętniczek i żyłek, wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach, stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego.

Działania farmakologiczne po podaniu w inhalacji produktu leczniczego Ventavis®: bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występuje z jednoczesną znaczną poprawą ciśnienia w tętnicach płucnych, zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego, zwiększeniem rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej.

Postać farmakologiczna:

Klarowny, bezbarwny roztwór do inhalacji z nebulizatora.

Wskazania do stosowania:

W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.

Dawkowanie i sposób podawania:

Produkt leczniczy Ventavis® jest przeznaczony do inhalacji z nebulizatora. Zaleca się podawanie dawki 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku słabej tolerancji dawki 5,0 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta. Czas trwania terapii uzależniony jest od stanu klinicznego pacjenta, jak również oceny lekarza prowadzącego. Pogorszenie stanu podczas terapii iloprostem jest przesłanką do rozpoczęcia dożylnego leczenia prostacykliną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: zaburzenia wątroby powodują spowolnienie wydalania iloprostu, stąd należy przywiązać szczególną uwagę aby nie doprowadzić do kumulacji stężenia leku w organizmie. Należy zachować szczególną ostrożność w początkowej fazie dostosowywania dawki leku. W tej subpopulacji pacjentów iloprost należy stosować maksymalnie 6 razy na dobę, zaczynając od 2,5 mikrograma co 3 godziny. Następnie na podstawie indywidualnej tolerancji leku należy stopniowo skracać przerwy pomiędzy stosowaniem leku. Jeśli wskazana jest dawka 5 mikrogramów, na skutek niewystarczającej odpowiedzi, należy z powrócić do 3-godzinnych interwałów w podawaniu leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: jeśli klirens kreatyniny jest wyższy niż 30 ml/min (określony na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi metodą Cockrofta i Gaulta) to nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Pacjenci z klirensem kreatyniny wynoszącym co najmniej 30 ml/min lub niższym nie zostali poddani ocenie w badaniach klinicznych. Iloprost podawany dożylnie wydalany jest z opóźnieniem na skutek niewydolności nerek wymagającej dializy. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek powinni stosować takie same zalecenia dotyczące dawkowania jak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz powyżej).

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja,
- stany, w których wpływ produktu Ventavis® na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy),
- ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa,
- zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza,
- ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył,
- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Ventavis® (iloprost) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Bayer Schering Pharma AG, Niemcy.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/03/255/001, EU/1/03/255/002, EU/1/03/255/003, EU/1/03/255/004, EU/1/03/255/005, EU/1/03/255/006, EU/1/03/255/007, EU/1/03/255/008.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 września 2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 września 2008 r.

12.2.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tracleer® (bozentan)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Tracleer® firmy Actelion Registration Ltd [22].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **C02KX01**

Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B (ETA i ETB). Bozentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca. Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi serca, przebudowie i wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO:

- leczenie pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) tętniczego nadciśnienia płucnego,
- leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych,

leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przebiegającego z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO. Preparat Tracleer® jest również wskazany w ograniczaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.

Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie płucne: u pacjentów dorosłych, leczenie preparatem Tracleer® należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki

podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć, popijając wodą.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh,
- wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i (lub) aminotransferazy alaninowej, większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy,
- jednoczesne stosowanie cyklosporyny A,
- ciąża,
- kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu Tracleer® (bozentan) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Actelion Registration Ltd, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/220/001, EU/1/02/220/002, EU/1/02/220/003.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2002 roku.

Data wydania przedłużenia pozwolenia: 15 maj 2007 roku.

12.2.4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin® (treprostynil)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie dokumentu *Prescribing Information* dotyczącego produktu leczniczego Remodulin® firmy United Therapeutics Corp [24].

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: **B01AC21**

Mechanizm działania

Treprostynil jest trójcyklicznym analogiem epoprostenolu o działaniu rozszerzającym naczynia tętnicze płucne i systemowe oraz hamującym agregację płytek krwi. Stabilność chemiczna treprostynilu umożliwia podawanie go w temperaturze pokojowej w roztworze fizjologicznym. Lek podawany jest dożylnie lub podskórnym.

Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia płucnego w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej o objawów chorobowych u pacjentów znajdujących się w III klasie czynnościowej.

W Australii treprostynil został zarejestrowany jako lek sierocy do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III i IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA, natomiast FDA dopuściła treprostynil do leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zaliczonych do II, III i IV klasy czynnościowej według NYHA.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do infuzji.

Dawkowanie i sposób podawania

Preparat podaje się w postaci ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej. W przypadku wystąpienia miejscowych reakcji lub bólu w miejscu iniekcji stosuje się podawanie dożylnie.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 ng/kg m.c./minutę. W przypadku gdy dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna zostać zmniejszona do 0,625 ng/kg m.c./minutę

Dawkę należy zwiększać w przyrostach 1,25 ng/kg m.c./minutę na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie 2,5 ng/kg m.c. /minutę na tydzień.

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lek,
- nadciśnienie płucne związane z chorobą zarostową żył,
- zastoinowa niewydolność serca,
- ciężka niewydolność wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),
- czynna choroba wrzodowa, krwawienie śródczaszkowe, zranienia lub inne rodzaje krwawień,
- wrodzone lub nabyte wady zastawek serca z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.

Działania niepożądane

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu Remodulin® (treprostynil) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie preparatu Remodulin® do obrotu w całej Unii Europejskiej: 26 kwiecień 2007 roku (nie odnaleziono informacji dotyczących numeru pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a także daty przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).

12.3. Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie

Wszystkie substancje czynne uwzględnione w analizie, aktualnie występujące w Programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” zostały wycenione na podstawie Katalogu leków refundowanych stosowanych w Programach lekowych [32] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. [62]. Dodatkowo w przypadku treprostynilu uwzględniono dane sprzedażowe IMS Health Polska ponieważ w Programie lekowym uwzględnione są trzy warianty tego leku różniące się stężeniem i ceną. Poniższa tabela zawiera cenę hurtową brutto oraz wysokości limitu finansowania za opakowanie każdego preparatu.

Tabela 23. Koszty jednostkowe substancji czynnych aktualnie stosowanych w programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”.

Numer grupy limitowej	Substancja czynna	Nazwa handlowa leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto za opakowanie w 2012 r.	Wysokość limitu finansowania za opakowanie
1076.0	Sildenafilum	Revatio, tabl. powl., 20 mg	90 tabl.	2 504,52 zł	2 504,52 zł
1056.0	Bosentanum	Tracleer , tabl. powl., 0,125 g	56 tabl.	10 515,96 zł	10 515,96 zł
1063.0	Iloprostum	Ventavis , roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 mikrogram	30 amp.a 1 ml	1 933,63 zł	1 933,63 zł
1083.0	Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	13 578,30 zł	13 578,30 zł
1083.0	Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	33 946,91 zł	33 946,91 zł
1083.0	Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	67 894,97 zł	67 894,97 zł

Tabela 24. Wycena 1 mg treprostynilu (Remodulin) na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Polska.

Nazwa handlowa leku	Liczba sprzedanych opakowań w okresie I-V 2012	Cena hurtowa brutto za opakowanie	Liczba jednostek rozliczeniowych w opakowaniu	Średnia ważona cena za 1 mg. treprostynilu w 2012 r.
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	2	13 578,30	20	666,25 zł
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	4	33 946,91	50	
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	10	67 894,97	100	

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.