



Rekomendacja nr 25/2013

z dnia 18 lutego 2013 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil),
tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772
we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego
– Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 stosowanego w ramach programu lekowego – leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że tadalafil jest równie skuteczny i bezpieczny jak sildenafil, stanowiący standard w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, terapia z zastosowaniem tadalafilu jest tańsza i wygodniejsza dla pacjenta w zakresie sposobu dawkowania.

Wyniki skuteczności klinicznej w porównaniu pośrednim oraz zestawienie wyników badań tadalafil vs placebo i sildenafil vs placebo wskazują na podobną skuteczność terapii w I rzucie leczenia. Nie jest możliwe podobne wnioskowanie dla II rzutu leczenia z powodu braku badań klinicznych. Analiza skuteczności praktycznej potwierdza wyniki badań eksperymentalnych.

W ocenie Prezesa Agencji, z uwagi na fakt, że tętnicze nadciśnienie płucne jest stanem chorobowym charakteryzującym się postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu, leczenie tej choroby powinno być finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie leku Adcirca do kategorii leków wydawanych pacjentowi bezpłatnie w ramach programu lekowego oraz uznaje za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Adcirca (tadalafil) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”.

Przedmiot wniosku



Wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Adcirca (tadalafil) stosowanego w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD 10 I27, I27.0). Zgodnie z wnioskiem lek miałby być umieszczony w odrębnej grupie limitowej i wydawany pacjentom bezpłatnie. Proponowana cena zbytu netto wynosi ████████ PLN za jedno opakowanie zawierające 56 tabletek.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku znanych przyczyn tego nadciśnienia. Schorzenie to obejmuje różne postaci o podobnym obrazie klinicznym i niemal identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym. Jest ono *de facto* objawem innych chorób, a nie chorobą samą w sobie.

Podstawowy podział tętniczego nadciśnienia płucnego według jego etiologii:

1. Idiopatyczne
2. Dziedziczne (jako cecha autosomalna, przeważa u kobiet)
 - a. BMPR2
 - b. ALK-1, endoglina (z dziedziczną teleangiektazją krwotoczną lub bez niej)
 - c. Bez znanej przyczyny
3. Wywołane przez leki lub toksyny (np.: fenfluramina, deksfenfluramina, aminoreks, kokaina, amfetamina, L-tryptofan lub toksyczny olej rzepakowy)
4. W przebiegu wybranych chorób (APAH):
 - a. Choroby tkanki łącznej
 - b. Zakażenie HIV
 - c. Nadciśnienie wrotne
 - d. Wady wrodzone serca
 - e. Schistosomatoza
 - f. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne
5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
6. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włośniczek płucnych

Głównym objawem nadciśnienia płucnego, niezależnie od etiologii, jest postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością lub męczliwością. W początkowym okresie choroby objawy są nieswoiste i często mało nasilone, a duszność spoczynkowa nie występuje nawet w zaawansowanej fazie. Objawem, który towarzyszy bardziej zaawansowanym postaciom nadciśnienia płucnego i stanowi czynnik pogarszający rokowanie, jest zasłabnięcie w czasie wykonywania wysiłku.

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

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

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków: antagoniści kanału wapniowego, prostanoidy, inhibitory receptorów dla endoteliny-1 oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5.

Leczenie farmakologiczne może być prowadzone z zastosowaniem jednego leku, zaś u chorych, u których monoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, można rozważyć terapię skojarzoną. Terapia skojarzona, obejmująca najczęściej dwa leki z różnych grup terapeutycznych, uznawana jest za postępowanie standardowe w wielu specjalistycznych ośrodkach zajmujących się leczeniem nadciśnienia płucnego pomimo tego, że długoterminowa skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo takiej terapii nie zostały do końca potwierdzone.

Pacjentów, u których choroba postępuje pomimo leczenia farmakologicznego, można poddać zabiegowi septostomii przedsionkowej lub przeszczepowi płuc lub płuc i serca.

Zapadalność na TNP w Polsce w 2012 r. wynosiła 2,5os./mln/rok, chorobowość - 12,7os./mln/rok, śmiertelność - niecałe 9% na rok (według stanu na 1.11.2012 r.: 97 dorosłych pacjentów z *de novo* rozpoznany tętniczym nadciśnieniem płucnym, ogółem 486 dorosłych pacjentów, 40 zgonów).

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich (występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób).

Opis wnioskowanego świadczenia

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszeniem stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. 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.

Wnioskowany produkt leczniczy jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) od 1 października 2008 roku, we wskazaniu leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych. Innym zarejestrowanym wskazaniem jest leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych.

22 maja 2009 r. FDA zatwierdziła produkt leczniczy Adcirca we wskazaniu: do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność leku głównie u pacjentów w II i III klasie NYHA o etiologii idiopatycznej lub dziedzicznej TNP lub z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej. FDA nie desygnowała produktu Adcirca jako leku sierociego, mimo tego, że znajduje się na liście leków sierocych w bazie Orphanet.

Na dzień dzisiejszy produkt leczniczy Adcirca, tabletki powlekane 20 mg, dostępny jest w dwóch rodzajach opakowań:

- 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 – wnioskowany do objęcia refundacją,
- 28 tabl., kod EAN: 5909990779765.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego - Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafilami (ICD 10 I27, I27.0). Celem programu jest wydłużenie przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne, poprawa wydolności wysiłkowej, zmniejszenie duszności oraz poprawa jakości życia pacjentów.

Kryteria włączenia do programu są następujące:

- I. Kwalifikacja do leczenia I rzutu - pacjenci muszą spełniać wszystkie poniższe kryteria:
 - 1) zdiagnozowana oraz udokumentowana jedna z następujących postaci nadciśnienia płucnego:
 - a) idiopatyczne nadciśnienie płucne, lub
 - b) dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne, lub

- c) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc), lub
 - d) tętnicze nadciśnienie płucne utrzymujące się lub rozwijające się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przebiekowej serca;
- 2) III klasa czynnościowa według WHO;
 - 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek/nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów).
 - 4) wiek 18 lat i więcej
- II. Kwalifikacja do leczenia II rzutu - dorośli pacjenci z TNP spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia I rzutu tadalafilami oraz co najmniej jedno z poniższych kryteriów:
- 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu (terapię I rzutu określono w programach lekowych dedykowanych leczeniu nadciśnienia płucnego);
 - 2) dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu w przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy.

Alternatywna technologia medyczna

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków:

1. antagoniści kanału wapniowego (nifedypina, diltiazem)
2. prostanoidy (epoprostenol, iloprost, treprostynil, beraprost)
3. inhibitory receptorów dla endoteliny-1 (bozentan, ambrisentan i sitaksentan)
4. inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (tadalafil, sildenafil – główny komparator dla tadalafilu)

U chorych, u których monoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, można rozważyć terapię skojarzoną, obejmującą dwa leki z różnych grup terapeutycznych.

Obecnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce stosuje się:

1. sildenafil (produkt leczniczy Revatio) – stosowany najczęściej według danych uzyskanych z NFZ i od ekspertów klinicznych
2. bozentan (produkt leczniczy Tracleer)
3. iloprost (produkt leczniczy Ventavis)
4. treprostynil (produkt leczniczy Remodulin)

Wszystkie wymienione przez ekspertów leki są refundowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 roku.

Skuteczność kliniczna

Założenia przyjęte do analizy skuteczności:

- w terapii I rzutu: porównanie tadalafilu z sildenafilami;
- w terapii II rzutu:
 - porównanie duoterapii - tadalafil w skojarzeniu z iloprostem vs sildenafil w skojarzeniu z iloprostem (komparator podstawowy dla II rzutu leczenia),
 - porównanie monoterapii tadalafilami lub terapii skojarzonej tadalafil+iloprost vs bozentan, iloprost lub treprostynil.

Z uwagi na fakt, że tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, dostępna jest niewielka liczba dowodów naukowych dotyczących zastosowania tadalafilu w leczeniu TNP.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych (RCT) wysokiej jakości bezpośrednio porównujących tadalafil z syldenafilem w I rzucie leczenia. Wyniki jedyne odnalezionego badania dla tego porównania (Ghofrani 2004) stanowią dowód niskiej jakości i dotyczą zmiany parametrów hemodynamicznych po jednorazowym podaniu tadalafilu, syldenafilu lub wardenafilu pacjentom z TNP. Odnaleziono jedno badanie wyższej jakości (PHIRST-1) porównujące tadalafil z placebo w I rzucie leczenia TNP.

W analizie wykorzystano dwa badania RCT do przeprowadzenia porównania pośredniego tadalafilu z syldenafilem poprzez wspólny komparator (placebo): badanie PHIRST-1 (tadalafil vs placebo) oraz badanie SUPER-1 (syldenafil vs placebo). Ponadto przedstawiono wyniki badań stanowiących kontynuację PHIRST-1 oraz SUPER-1 – badania długoterminowe bez grupy kontrolnej (PHIRST-2, SUPER-2).

Wyniki porównania pośredniego na podstawie badań PHIRST-1 i SUPER-1 nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla stosowania 40 mg/1x dobę tadalafilu oraz syldenafilu w dawce 20 mg/3x na dobę względem poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO ($RB_{95\%CI}=0,61$ [0,17; 2,12], $p>0,05$). Dla pozostałych punktów końcowych nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zestawienie wyników badań porównujących tadalafil vs placebo (PHIRST-1) i syldenafil vs placebo (SUPER-1) wskazuje, że podawanie tadalafilu u pacjentów nieleczonych bozentanem, podobnie jak podanie syldenafilu, wiąże się z istotnie statystycznym zwiększeniem wydolności wysiłkowej w porównaniu z placebo (tadalafil vs placebo: Średnia_{95%CI} [m]= 44,0 [20,0; 69,0], $p<0,01$; syldenafil vs placebo: Średnia_{99%CI} [m]= 45,0 [21,0; 70,0], $p<0,001$). Poza tym podanie tadalafilu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ($RR_{95\%CI}=0,25$ [0,06; 0,95], $NNT_{95\%CI}=7$ [4; 166], $p<0,05$), natomiast różnica dla porównania syldenafilu z placebo nie była istotna statystycznie ($RR_{95\%CI}=0,43$ [0,13; 1,48], $p>0,05$).

Wyniki badania PHIRST-1 wskazują, że terapia tadalafilu wpływa na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem. Dodatkowa analiza przeprowadzona w podgrupach pacjentów stosujących lub niestosujących bozentan wskazywała na zbliżoną poprawę wskaźników jakości życia w obu grupach. Nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

Wyniki raportowane w fazach rozszerzonych badań PHIRST-2 i SUPER-2 wydają się potwierdzać obserwacje dla większości punktów końcowych raportowanych w fazie wstępnej badań PHIRST-1 i SUPER-1.

Należy także wziąć pod uwagę, że do badania PHIRST-1 kwalifikowano pacjentów od 12 r.ż., natomiast lek Adcirca zarejestrowany jest do stosowania od 18 r.ż. (w badaniu brak jest informacji o odsetku pacjentów w wieku 12-18 lat).

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu w monoterapii lub w skojarzeniu z iloprostem, jak i syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem oraz bozentanu, iloprostu i treprostynilu w II rzucie leczenia u dorosłych pacjentów z TNP w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. W związku z tym wnioskowanie o efektywności klinicznej tadalafilu w monoterapii lub w skojarzeniu z iloprostem względem komparatorów (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem, iloprost, bozentan, treprostynil) w terapii II rzutu jest utrudnione.

Skuteczność praktyczna

Analizę skuteczności praktycznej oparto o cztery badania niskiej jakości: jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne Rutschkeff 2011 – abstrakt konferencyjny (tadalafil w dawce 20 mg/dobę lub 40 mg/dobę co 2 dzień), a także w oparciu o trzy opisy przypadków: Affuso 2006 (tadalafil w dawce 20 mg/dobę co 2 dzień-terapia uzupełniająca), Neki 2007 (tadalafil w dawce 10-30 mg/dobę, obok kointerwencji) oraz Katsuragi 2011 (tadalafil w dawce 40 mg/dobę).

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (wydolność wysiłkowa, poprawa w zakresie klasy czynnościowej), jak również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Lek był dobrze tolerowany, nie powodował znaczących działań niepożądanych.

Należy jednak mieć na uwadze, że ocenę skuteczności praktycznej oparto na badaniach niskiej jakości (abstrakt konferencyjny i opisy przypadków), w których tadalafil stosowany był również w dawkach i schematach niezgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Adcirca (dawka zarejestrowana: 40 mg/1x na dobę).

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból kończyn. Poza tym zgłaszane były przypadki zaburzeń widzenia i utraty wzroku (EPAR 2012, Health Canada 2006, Prescrire 2011), zaburzeń słuchu (FDA 2007), zatorowości płucnej (Lareb 2009, Lee 2012).

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie tadalafilu w dawce 40 mg/1x dobę wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy w porównaniu do sylденаfilu przyjmowanego w dawce 20 mg/3x na dobę ($RR_{95\%CI}=3,88 [1,44; 13,20]$, $p<0,05$). Z kolei częstość występowania biegunki, bólu pleców, mięśni, kończyn, niestrawności, zaczerwienienia twarzy i krwawień z nosa jest porównywalna w obu grupach pacjentów ($p>0,05$).

Podanie tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do placebo pacjentom nieleczonym bozentanem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: co najmniej 1 działania niepożądanego ($RR_{95\%CI}= 1,33 [1,12; 1,71]$, $NNH_{95\%CI}=5 [3; 11]$, $p<0,05$) oraz zapalenia jamy nosowo-gardłowej ($RR_{95\%CI}= 6,00 [1,02; 37,12]$, $NNH_{95\%CI}=8 [4; 919]$, $p<0,05$).

W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p>0,05$).

Dla porównania, wyniki otrzymane w populacji ogólnej (która, oprócz pacjentów przyjmujących wyłącznie tadalafil i nieotrzymujących wcześniej bozentanu, obejmowała również pacjentów biorących bozentan przed włączeniem do badania i kontynuujących terapię bozentanem po dodaniu do niej tadalafilu) wskazuje, że tadalafil istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia: bólu głowy, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, zatkanego nosa, zapalenia oskrzeli ($p<0,05$).

W badaniu PHIRST-1, w grupie pacjentów przyjmujących tadalafil w dawce 40 mg/1xdobę, nie raportowano zgonów, podczas gdy w grupie placebo zanotowano 1 zgon ($p>0,05$).

Wyniki pochodzące z fazy rozszerzonej badania PHIRST-2 potwierdzają wyniki obserwowane w fazie wstępnej PHIRST-1. W badaniu PHIRST-2 obserwowano dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa tadalafilu w długim okresie czasu (68 tygodni, tj. 16 tygodni PHIRST-1 + 52 tygodnie PHIRST-2).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego tadalafil jest przeciwwskazany u pacjentów:

- nadwrażliwych na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- po ostrym zawale mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni,
- z ciężkim niedociśnieniem tętniczym ($<90/50$ mm Hg),
- stosujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci,
- z utratą 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania tadalafilu w monoterapii w I i II rzucie lub w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu TNP (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO. Zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz zestawienie kosztów i konsekwencji. Uwzględniono koszty: farmakoterapii, wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, diagnostyki. Koszty różnicujące stanowiły koszty farmakoterapii. Dyskontowanie przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz 5 letni horyzont czasowy.

W I rzucie leczenia porównywano tadalafil z syldenafilem, w II rzucie natomiast: tadalafil z bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz duoterapię tadalafil+iloprost z duoterapią syldenafil+iloprost.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w monoterapii w odniesieniu do wskazanych komparatorów w terapii TNP w przeliczeniu na 1 pacjenta wykazały, że zastosowanie tadalafilu w monoterapii w analizowanej populacji wiąże się z wydatkami ze strony płatnika publicznego na poziomie ██████████ PLN. Interwencja ta generuje oszczędności w stosunku do stosowania: syldenafilu na poziomie ██████████ PLN, bozentanu - ██████████ PLN, iloprostu - ██████████ PLN, treprostynilu - ██████████ PLN.

Tadalafil posiada najlepszy bezwzględny współczynnik koszt-efektywność (CER), który wyniósł ██████████ PLN/LYG w stosunku do pozostałych opcji terapeutycznych (syldenafil - 36 972 PLN/LYG, bozentan - 138 472 PLN/LYG, iloprost - 177 096 PLN/LYG, treprostynil - 522 228 PLN/LYG).

Tadalafil osiągnął również najlepszy wynik pod względem współczynnika koszt-użyteczność (CUR), równy ██████████ PLN/QALY (syldenafil - 80 414 PLN/QALY, bozentan - 301 176 PLN/QALY, iloprost - 385 184 PLN/QALY, treprostynil - 1 135 846 PLN/QALY).

Zastosowanie tadalafilu w duoterapii z iloprostem w analizowanej populacji w terapii TNP (w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta) wiąże się z wydatkami ze strony płatnika publicznego na poziomie ██████████ PLN. Interwencja ta generuje oszczędności w stosunku do stosowania: syldenafilu z iloprostem (duoterapia) na poziomie ██████████ PLN, treprostynilu ██████████ PLN oraz wiąże się z dodatkowymi kosztami w stosunku do stosowania: bozentanu na poziomie ██████████ PLN, iloprostu – ██████████ PLN. Powyższe wyniki odnoszą się do 5-letniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w duoterapii (w skojarzeniu z iloprostem) w odniesieniu do wskazanych komparatorów, w terapii TNP w horyzoncie 5 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta prezentowały się następująco:

- Tadalafil + iloprost - CER = ██████████ PLN/LYG; CUR = ██████████ PLN/QALY
- Syldenafil + iloprost - CER = 195 055 PLN/LYG; CUR = 424 245 PLN/QALY
- Bozentan - CER = 138 472 PLN/LYG; CUR = 301 176 PLN/QALY
- Iloprost - CER = 177 096 PLN/LYG; CUR = 385 184 PLN/QALY
- Treprostynil - CER = 522 228 PLN/LYG; CUR = 1 135 846 PLN/QALY

Cena progowa zbytu netto produktu Adcirca zgodna z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku wynosi:

- monoterapia (tadalafil) - ██████████ PLN,
- duoterapia (tadalafil w skojarzeniu z iloprostem) – brak możliwości oszacowania (brak możliwości skompensowania dodatkowego kosztu wynikającego z zastosowania iloprostu).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.), dalej: ustawy o refundacji

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych (RCT) wysokiej jakości bezpośrednio porównujących tadalafil z syldenafilem w I rzucie leczenia. Wyniki porównania pośredniego na podstawie 2 badań nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla stosowania tadalafilu w porównaniu z syldenafilem względem poprawy klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących zastosowania tadalafilu w monoterapii lub w skojarzeniu z iloprostem, jak i syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem oraz bozentanu, iloprostu i treprostynilu w II rzucie leczenia u dorosłych pacjentów z TNP w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Na podstawie analiz przedstawionych przez podmiot, można wnioskować, że stosowanie tadalafilu w monoterapii posiada najlepszy bezwzględny współczynnik koszt-efektywność (CER) oraz współczynnik koszt-użyteczność (CUR), w stosunku do pozostałych opcji terapeutycznych. Cena progowa zbytu netto produktu Adcirca w monoterapii wynosi ████████ PLN.

W odniesieniu do duoterapii, zastosowanie terapii tadalafilu+iloprost jest korzystne finansowo w porównaniu z duoterapią syldenafil+iloprost oraz monoterapią treprostynilem, natomiast generuje dodatkowy koszt w stosunku do monoterapii bozentanem lub iloprostem. Cena progowa zbytu netto produktu Adcirca w duoterapii nie jest możliwa do oszacowania (brak możliwości skompensowania dodatkowego kosztu wynikającego z zastosowania iloprostu).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była prognoza wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Adcirca (tadalafil) w ramach proponowanego programu lekowego - Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z założeniem, że pacjenci nie będą ponosili kosztów związanych z terapią - tadalafil będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta (stosowanie w ramach programu lekowego), utworzona zostanie odrębna grupa limitowa i lek będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z idiopatycznym TNP, a także z TNP związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie czynnościowej wg WHO.

Liczba pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku szacowana jest w poszczególnych latach odpowiednio na:

- 2013 – 243, w tym pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana - 19
- 2014 – 260, w tym pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana - 50
- 2015 – 273, w tym pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana - 86

Założono, że tadalafil w I linii leczenia stosowany będzie w monoterapii, natomiast w II linii leczenia w monoterapii oraz terapii skojarzonej z iloprostem.

Za terapie, które tadalafil będzie zastępował, uznano w I linii leczenia syldenafil, natomiast w II linii leczenia: dla monoterapii tadalafillem - syldenafil, bozentan, iloprost oraz treprostynil; dla duoterapii tadalafil + iloprost - terapię skojarzoną syldenafil + iloprost.

Rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – brak finansowania tadalafilu ze środków publicznych;
- scenariusz nowy – podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu tadalafilu ze środków publicznych.

Inkrementalne oszczędności związane z wprowadzeniem refundacji tadalafilu w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oszacowano w poszczególnych latach odpowiednio na:

- 2013 rok - ██████████;
- 2014 rok - ██████████;
- 2015 rok - ██████████.

Istnieje jednak kilka ograniczeń analitycznych:

- Przy szacowaniu populacji docelowej oraz założeń dotyczących rynku leków w rozpatrywanym wskazaniu autorzy analizy wpływu na budżet oparli się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, przy czym wnioskodawca przekazał wyjaśnienie, że informacje uzyskane od eksperta dotyczyły danych z Rejestru PHPOL w okresie jego realizacji (2008-2009) oraz danych uzyskanych przez eksperta w 2010-2011 roku z NFZ (dane 2010) i zakładów opieki zdrowotnej realizujących program leczenia TNP.
- W analizie nie uwzględniono populacji pacjentów z dziedzicznym TNP oraz pacjentów z TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca (grupy pacjentów uwzględnione w projekcie programu lekowego). Wnioskodawca przekazał wyjaśnienie dotyczące nieuwzględnionej populacji, z którego wynika, że pacjenci z dziedzicznym TNP i z wrodzonymi wadami serca w III klasie czynnościowej stanowią około 11,5%, a pominięcie wskazanego odsetka w analizach wnioskodawcy nie powinno zmieniać wnioskowania zarówno z analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet.
- Ze względu na brak szczegółowych danych niemożliwe jest jednoznaczne porównanie założenia autorów analizy wnioskodawcy z danymi udostępnionymi przez NFZ.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

██

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ocenie Prezesa Agencji zasadne wydaje się połączenie programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafilem (ICD 10 I27; I27.0)” z obowiązującym już programem: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, obejmującym pozostałe leki finansowane w TNP, w tym sylденаfil. Wymagałoby to jednak ujednoczenia zapisów obu programów, m.in. odnośnie kwalifikowania pacjentów przez Zespół Koordynacyjny, postaci TNP, w których leki mają być finansowane, a także doprecyzowania, czy istnieje możliwość stosowania tadalafilu w terapii skojarzonej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawianie analizy racjonalizacyjnej nie było wymagane (zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c tiret 4 ustawy o refundacji), ponieważ wnioskodawca oszacował możliwe oszczędności związane z pozytywną decyzją refundacyjną w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ).

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne w odniesieniu do ocenianej technologii.

Pochodząca z 2009 r. rekomendacja wydana przez europejskie stowarzyszenia European Society of Cardiology (ESC) i European Respiratory Society (ERS), zatwierdzona przez międzynarodowe stowarzyszenie International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), wskazuje na zasadność monoterapii tadalafilem w leczeniu początkowym TNP (I rzutu) klasy II, III i IV wg klasyfikacji WHO, natomiast w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej – sekwencyjne leczenie skojarzone (jednoczesne stosowanie leków więcej niż jednej klasy). Na powyższą

rekomendację powołują się odnalezione polskie prace przeglądowe z lat 2010-2011 i eksperci kliniczni.

W amerykańskiej rekomendacji American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA) z 2009 roku, jedynie wspomniano o tadalafilu, jako długodziałającym inhibitorem fosfodiesterazy 5, który w czasie opracowywania rekomendacji był w trakcie badań klinicznych u pacjentów z TNP.

Według francuskiej rekomendacji Prescrire 2010, stosowanie tadalafilu nie niesie korzyści dla pacjentów z TNP w stadium III („nic nowego”) oraz jest wykluczone w stadium II TNP („nieakceptowalne”).

Odnaleziono także rekomendacje refundacyjne w odniesieniu do ocenianej technologii pochodzące z 9 instytucji.

Pozytywnych jest 8 rekomendacji: francuska HAS 2010, 2011, holenderska CVZ 2010, szwedzka TLV 2011, angielska NSCG 2011, szkocka SMC 2012, kanadyjskie CADTH CEDAC 2010 i CED 2011, australijska PBAC 2011. Rekomendacje kanadyjskie zawierają ograniczenia związane z kosztem terapii: rekomendacja CADTH CEDAC 2010 jest pozytywna pod warunkiem, że koszt terapii tadalafilu nie przekroczy kosztu terapii sildenafilu, rekomendacja CED 2011 – pod warunkiem oszacowania kosztu terapii. Większość pozostałych rekomendacji jako argument za finansowaniem tadalafilu podaje porównywalną skuteczność i koszt do sildenafilu. Do rzutów leczenia TNP, w tym stosowania terapii skojarzonej w II rzucie, odniesiono się jedynie w pozytywnych rekomendacjach NSCG 2011 i CED 2011.

Odnaleziono informacje o 1 negatywnej rekomendacji refundacyjnej - nowozelandzkiej PHARMAC 2012, z tym, że ze względu na brak dostępu do pełnej treści rekomendacji, nie ma możliwości przedstawienia jej uzasadnienia. Brytyjski NICE (2007) nie podjął oceny leku, również irlandzki NCPE (2011) nie zalecił wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Preparat Adcirca jest finansowany w 12 na 30 krajów UE i EFTA, dla których wnioskodawca przekazał informacje. Ponadto w trzech krajach (Austria, Dania, Norwegia) refundacja rozpatrywana indywidualnie u każdego pacjenta w oparciu o ChPL.

Najczęściej lek jest dostępny bezpłatnie. W większości krajów preparat Adcirca finansowany jest we wskazaniach zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (tętnicze nadciśnienie płucne klasy II i III wg klasyfikacji WHO). W Anglii preparat Adcirca finansowany jest w TNP klasy III i IV wg klasyfikacji WHO, w Holandii – w TNP klasy II, III i IV. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany ze środków publicznych w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Litwa, Łotwa, Słowacja, Węgry).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.11.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-15149-84/BRB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafilum), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabletek, kod EAN: 5909990779772 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego – leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafilu, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafilu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-28/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.