



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Veletri (epoprostenol) 0,5 mg
w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego
nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10
I27, I27.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-31/2014

Data ukończenia: listopad 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Actelion Pharma Polska Sp. z o. o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Actelion Pharma Polska Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Actelion Pharma Polska Sp. z o. o.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Wykaz skrótów

6MWT	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 minute walk test</i>)
ACCF	Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i>)
Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
ALK-1	kinaza podobna do receptora aktywiny-1 (ang. <i>activin receptor-like kinase-1</i>)
amp.	ampułka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu innych chorób (ang. <i>associated pulmonary arterial hypertension</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
b/d	brak danych
BMP2	receptor typu II dla białka morfogenetycznego kości (ang. <i>bone morphogenetic protein receptor Type II</i>)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>brain natriuretic peptide</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające, terapia konwencjonalna (ang. <i>best supportive care</i>)
cAMP	cykliczny 3'-5'-adenozynomonofosforan (ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
CCA	analiza kosztów-konsekwencji (ang. <i>cost-consequences analysis</i>)
CEAR	baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CENTRAL	Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i> (ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
CHD	wrodzone wady serca (ang. <i>congenital heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CO	pojemność minutowa serca (ang. <i>cardiac output</i>)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	iloraz kosztu i efektu (ang. <i>cost utility ratio</i>)
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową
EBM	Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EC	Komisja Europejska (ang. <i>European Commission</i>)
EKG	elektrokardiogram (ang. <i>electrocardiogram</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Excerpta Medica Database</i>)
EPAR	Europejski Publiczny Raport Oceniający (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPR	epoprostenol
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol, złożony z 5 domen (ang. <i>EuroQOL five dimensions questionnaire</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRCT	tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	dożylny (ang. <i>intravenous</i>)
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
IS	istotność statystyczna
mc.	masa ciała
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MEDLINE	Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
MESH	Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (ang. <i>Medical Subject Headings</i>)
mmHg	milimetr słupa rtęci
MZ	Minister Zdrowia
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OPDP	system publicznej ochrony zdrowia w Ontario (ang. <i>Ontario Public Drug Programs</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
p.o.	łac. <i>per os</i> – podanie doustne
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
PAH-CTD	tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej (ang. <i>pulmonary arterial hypertension-connective tissue disease</i>)
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery pressure</i>)
PBRER	okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka (ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i>)
Peto OR	iloraz szans obliczony metodą Peto (ang. <i>Peto odds ratio</i>)
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PICO	Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	Placebo
PP	Analiza <i>per protocol</i>
PVOD	choroba zarostowa żył płucnych (ang. <i>pulmonary veno-occlusive disease</i>)

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
PWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary wedge pressure</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>right atrial pressure</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RHC	cewkowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	Względna redukcja odsetka (ang. <i>Relative Rate Reduction</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SF-36	krótki kwestionariusz generyczny do oceny jakości życia składający się z 36 pytań i 8 wymiarów (ang. <i>short-form health survey with only 36 questions</i>)
SF-6D	6-cio wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. <i>short form – 6 dimension</i>)
SG	metoda hazardu służąca oszacowaniu użyteczności chorych (ang. <i>standard gamble</i>)
TRE	treprostynil
TTO	metoda handlowania (ang. <i>time trade off</i>)
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
V/Q	wentylacyjno-perfuzyjny (ang. <i>ventilation/perfusion</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych
WMD	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	Zdarzenia niepożądane
µm	mikrometr

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	9
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.1. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.1.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	31
3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.2.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.2.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.2.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.2.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.2.2. Wyniki analizy skuteczności	49
3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	56
3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	59
4. Ocena analizy ekonomicznej	60

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	60
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	62
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	69
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	73
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	74
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	76
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	78
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	80
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	82
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	85
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	88
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	88
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	88
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	89
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	89
9.1. Rekomendacje kliniczne	89
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	91
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	92
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	93
11. Opinie ekspertów.....	95
12. Kluczowe informacje i wnioski	97
13. Źródła.....	102

14. Załączniki	103
-----------------------------	------------

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 24.09.2014 r.
MZ-PLA-4610-116-1/AD/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Veletri (epoprostenol)

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- **Veletri (epoprostenol)**, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991089085: XXXXXXXXXX

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

we wskazanju: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

Nowogrodzka 21

Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Gewerbstrasse 16

CH-4123 Allschwil

Szwajcaria

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Podmiot odpowiedzialny
Treprostinil	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	United Therapeutics Europe Ltd
	Remodulin, roztwór do infuzji, 2, mg/ml	1 fiol.a 20 ml	
	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Veletri (epoprostenol)**, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991089085

stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”, został przekazany do AOTM dnia 25 września 2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-116-1/AD/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 2 kwietnia 2014 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 17 kwietnia 2014 r.
- [REDAKTOWANE]. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 30 kwietnia 2014 r.

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Pismem z dnia 24 października 2014 r., znak AOTM-OT-4351-31(16)/ET/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 28 października 2014 r., znak MZ-PLR-4610-603/MS/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy *Actelion Pharma Polska Sp. z o. o* z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 12 listopada 2014 r., przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia dnia 17 listopada 2014, pismem znak MZ-PLR-4610-603(1)/MS/14.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy ekonomicznej	
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: w ramach analizy wrażliwości nie testowano ceny hurtowej brutto preparatu Remodulin (treprostinil). Analizując dane z komunikatu DGL za okres styczeń - grudzień 2013 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację treprostinilu, są znacznie niższe niż wskazywałyby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ.	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTM-OT-4351-31(16)/ET/2014. Agencja przeprowadziła obliczenia własne w oparciu o alternatywny koszt komparatora.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Veletri (epoprostenol) nie był dotychczas oceniany przez Agencję. Natomiast w 2008 roku preparat Flolan (epoprostenol) został pozytywnie zaopiniowany przez Radę Konsultacyjną w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer), epoprostenolu (Flolan), iloprostu (Ventavis), syldenafilu (Revatio) i treprostinilu (Remodulin) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego	Rekomendacja Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby chorych, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego. Uzasadnienie Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil, treprostinil) mają porównywalną efektywność kliniczną. W terapii PAH celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych syldenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 27.10.2014)

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W tabeli powyżej przedstawione zostało stanowisko Rady Konsultacyjnej dotyczące finansowania ze środków publicznych pochodnych prostacykliny, w tym treprostinilu, stanowiącego technologię alternatywną dla epoprostenolu.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10 I27, I27.0 - (Inne zespoły sercowo - płucne, pierwotne nadciśnienie płucne)

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg (milimetr słupa rtęci) w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrążeniu płucnym.

W poniższej tabeli zamieszczono definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Tabela 3. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego wg ESC/ERS 2009

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna
Nadciśnienie płucne	Średnie PAP ≥ 25 mmHg	Wszystkie
Przedwołniczkowe	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony	1. Tętnicze nadciśnienie płucne; 3. PH w przebiegu chorób płuc; 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH; 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawołniczkowe PH Bierne Odczynowe (nieproporcjonalnie duże, hiperkinetyczne)	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP > 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony TPG ≤ 12 mmHg (bierne) TPG > 12 mmHg (odcynowe)	2. PH w przebiegu chorób lewego serca

CO – pojemność minutowa, PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej, PH – nadciśnienie płucne, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, TPG – przepływowy gradient ciśnienia (średnie PAP – średnie PWP)

Zgodnie z klasyfikacją kliniczną nadciśnienia płucnego Dana Point 2008, wyróżnia się następujące grupy nadciśnienia płucnego:

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)

- 1.1. Idiopatyczne
- 1.2. „Dziedziczne”
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endogлина (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

1A. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóscinek płucnych

2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca

- 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej
- 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej
- 2.3. Wady zastawkowe

3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

- 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. PH 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

Źródło: Wytyczne ESC/ERS 2009, Szczeklik 2012

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Epidemiologia

Brak jest epidemiologicznych danych porównawczych dotyczących chorobowości poszczególnych grup nadciśnienia płucnego.

Grupa 1., PAH - dane pochodzące ze Szkocji i innych krajów potwierdziły, że chorobowość PAH mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy. W rejestrze francuskim 39,2% chorych miało IPAH i 3,9% PAH w wywiadzie rodzinnym. W podgrupie APAH 15,3% osób miało chorobę tkanki łącznej (CTD, głównie sklerodermię), 11,3% – CHD, 10,4% – PH, 95% – PAH związany z przyjmowaniem leków anorektycznych i 6,2% – zakażenie HIV.

Tabela 4. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w okresie 2013 oraz od stycznia do sierpnia 2014 (stan na 31.10.2014)

Rok	Liczba pacjentów
2013	540
2014	559

Źródło: Wytyczne ESC/ERS 2009

Etiologia i patogeneza

Proces inicjujący zmiany patologiczne w PAH nadal nie jest poznany, chociaż wiadomo, iż ma ono etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typy komórek. Wzrost PVR wynika z różnych mechanizmów, na które składają się m.in. skurcz naczyń, przebudowa naczyń płucnych z proliferacją i zawężaniem światła, zapalenie i zakrzepica. Nasilony skurcz naczyń wiązano z nieprawidłową czynnością lub ekspresją kanałów potasowych w obrębie komórek mięśni gładkich oraz z dysfunkcją śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna prowadzi do przewlekłe zmniejszonego wytwarzania substancji antyproliferacyjnych, np. NO i prostacykliny; towarzyszy jej nadmierna ekspresja związków naczynioskurczowych i proliferacyjnych, np. tromboksanu A2 i endoteliny 1. U chorych z PAH opisano również obniżone stężenia innych substancji o działaniu wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym, np. wazoaktywnego peptydu jelitowego. Wiele z tych nieprawidłowości zwiększa napięcie naczyniowe i sprzyja przebudowie naczyń polegającej na proliferacji, obejmującej kilka rodzajów komórek: zarówno komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, jak i fibroblasty. W przydanie stwierdza się ponadto zwiększone wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej w zakresie kolagenu, elastyny, fibronektyny i tenascyny. Komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego) mogą także odgrywać istotną rolę w rozwoju PAH. U chorych z PAH wykazano zaburzenia prozakrzepowe, a skrzepliny stwierdza się zarówno w małych dystalnych tętnicach płucnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych.

Źródło: Wytyczne ESC/ERS 2009

Obraz kliniczny

We wczesnym okresie choroby, mimo obecnych zmian hemodynamicznych, u chorych mogą nie występować żadne objawy. Zgłaszane przez chorych z TNP skargi wynikają z zaburzeń wymiany gazowej i ograniczenia frakcji wyrzutowej, ale nie są swoiste dla tej choroby. Są to najczęściej duszność wysiłkowa (objaw, który wystąpił u 60% chorych z grupy NIH), zmęczenie oraz osłabienie. Wraz z postępem choroby pojawiają się dławicowe bóle w klatce piersiowej, omdlenia i stany przedomdleniowe, zgłaszane przez prawie połowę chorych. W zaawansowanej chorobie stwierdza się cechy niewydolności prawej komory i postępujące wyniszczenie. W badaniu przedmiotowym słyszalna jest wzmocniona akcentacja drugiego tonu serca nad tętnicą płucną, wczesny klik skurczowy, śródskurczowy szmer wyrzutowy oraz wyczuwalne jest unoszenie okolicy przedsercowej. W fazie zaawansowanej ciężkiego nadciśnienia płucnego lub niewydolności prawej komory słyszalny jest szmer holosystoliczny nad zastawką płucną, który nasila się w czasie wdechu, widoczne wzmocnienie fali „v” tętna żylnego, dodatni objaw wątrobowo-szyjny, zaznaczone poszerzenie żył szyjnych. Występują powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze oraz skłonność do hipotonii.

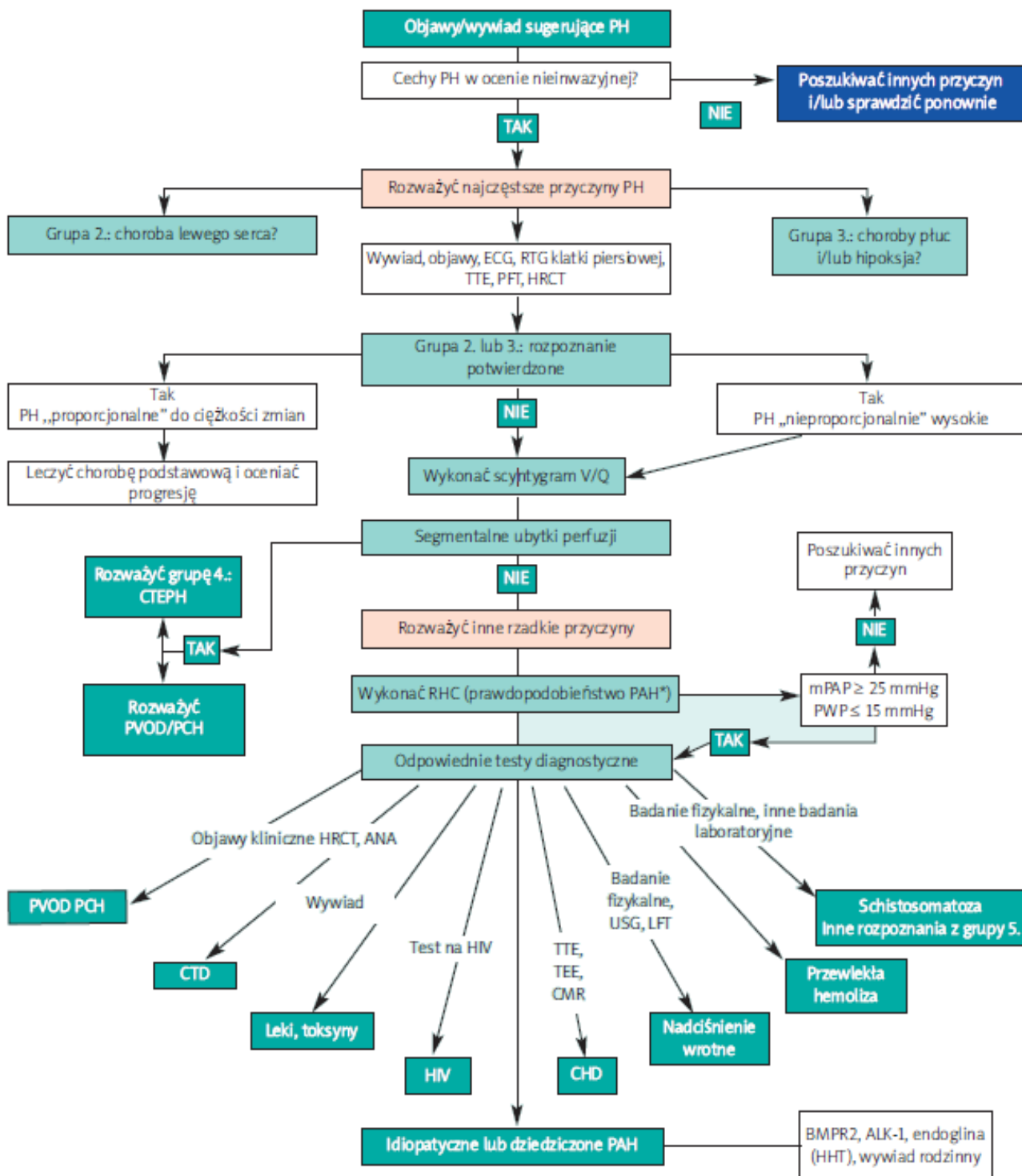
Źródło: Konopka 2013, Więsik-Szewczyk 2010

Diagnostyka

Ocena chorego z podejrzeniem PH wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy PH i swoistej etiologii w obrębie grupy PAH oraz oceny zaburzeń

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

czynnościowych i hemodynamicznych. Ponieważ PAH, a zwłaszcza IPAH to rozpoznanie ustalane przez wykluczenie, przydatny jako punkt wyjścia może być algorytm diagnostyczny.



Rysunek 1 Algorytm diagnostyczny ESC/ERS 2009.

ALK-1 – aktywinoreceptoropodobna kinaza typu 1, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości, CHD – wrodzone wady serca, CMR – rezonans magnetyczny serca, CTD – choroby tkanki łącznej, Grupa – jedna z grup klinicznych (Tabela 4.), HHT – dziedziczna teleangiektazja krwotoczna, HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności, HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, LFT – próby czynnościowe wątroby, mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne, PCH – hemangiomatoza płucna, PFT – próby czynnościowe układu oddechowego, PH – nadciśnienie płucne, PVOD – choroba zarostowa żył płucnych, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, RHC – cewnikowanie prawego serca, TEE – echokardiografia przezprzetykowa, TTE – echokardiografia przezklatkowa, USG – ultrasonografia jamy brzusznej, scyntygrafia V/Q – scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

W ocenie klinicznej stosuje się klasyfikację czynnościową Światowej Organizacji Zdrowia – Who-FC (World Health Organization functional class), która jest zaadaptowaną na potrzeby chorych z nadciśnieniem płucnym klasyfikacją NYHA (New York Heart Association) stosowaną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Na podstawie stopnia ograniczenia aktywności fizycznej i objawów klinicznych (duszność, zmęczenie, dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, stany przedomdleniowe) chory zostaje przyporządkowany do jednej z czterech klas.

Tabela 5. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg WHO/NYHA

Klasa	Opis
I	Chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
II	Chory z niewielkim ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale zwykła aktywność prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
III	Chory z umiarkowanym ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale aktywność mniejsza od normalnej prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
IV	Chorzy nie jest w stanie wykonać jakiegokolwiek wysiłku fizycznego i może mieć w spoczynku objawy niewydolności prawej komory; duszność i zmęczenie mogą występować w spoczynku i każda aktywność fizyczna je nasila

Źródło: Konopka 2013, Wytyczne ESC/ERS 2009, Szczeklik 2012

Leczenie i cele leczenia

Terapia konwencjonalna

Doustne leki przeciwzakrzepowe. U pacjentów z IPAH bardzo często stwierdza się zmiany zakrzepowe w naczyniach, zaburzenia szlaków krzepnięcia i fibrylizy. Powyższe obserwacje oraz możliwa obecność nieswoistych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. niewydolności serca i unieruchomienia stanowią naukową podstawę do podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych w PAH.

Leki moczopędne. Zdekompensowana niewydolność RV prowadzi do zatrzymania płynów, podwyższenia osławkowego ciśnienia żylnego, przekrwienia wątroby i obrzęków obwodowych. Chociaż nie przeprowadzono RCT oceniających diuretyki podawane w PAH, doświadczenie kliniczne wskazuje na wyraźną korzyść ze stosowania tych leków u chorych przewodnionych. Wybór i dawka diuretyku pozostają w gestii lekarza leczącego PAH. Należy też rozważyć dołączenie do terapii antagonistów aldosteronu. Istotne znaczenie ma monitorowanie czynności nerek i stężenia elektrolitów, aby uniknąć hipokalemii i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, które mogą prowadzić do przednerkowej niewydolności nerek.

Digoksyna. Wykazano, że digoksyna zwiększa w sposób ostry CO w IPAH, chociaż jej skuteczność w podawaniu przewlekłym jest nieznana. Lek ten można stosować w celu zwolnienia czynności komór u pacjentów z PAH, u których wystąpią tachyarytmie przedsionkowe

Swoista farmakoterapia

W grupie chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym obejmuje zastosowanie: antagonistów kanałów wapniowych, prostanoidów, antagonistów receptora dla endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5.

Antagoniści kanałów wapniowych. Najczęściej stosuje się nifedypinę, diltiazem, amlodypinę. Leczenie można wdrożyć u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie I – III (WHO-fc) u których wykonano ostry test wazoreaktywności i potwierdzono zachowaną odpowiedź na substancje naczyniorozszerzające.

Prostanoidy. Obecnie stosuje się epoprostenol, iloprost, treprostinil. Naturalnym przedstawicielem prostanoidów jest prostacyklina – substancja syntetyzowana przez komórki śródbłonna wykazująca silne działanie naczyniorozszerzające i antyagregacyjne. Zmniejszona produkcja prostacykliny, stwierdzana u chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, upośledza rozkurcz tętniczek krążenia płucnego i prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek ściany naczynia. Są to substancje o krótkim okresie półtrwania, wymagające wielokrotnych podań w ciągu doby.

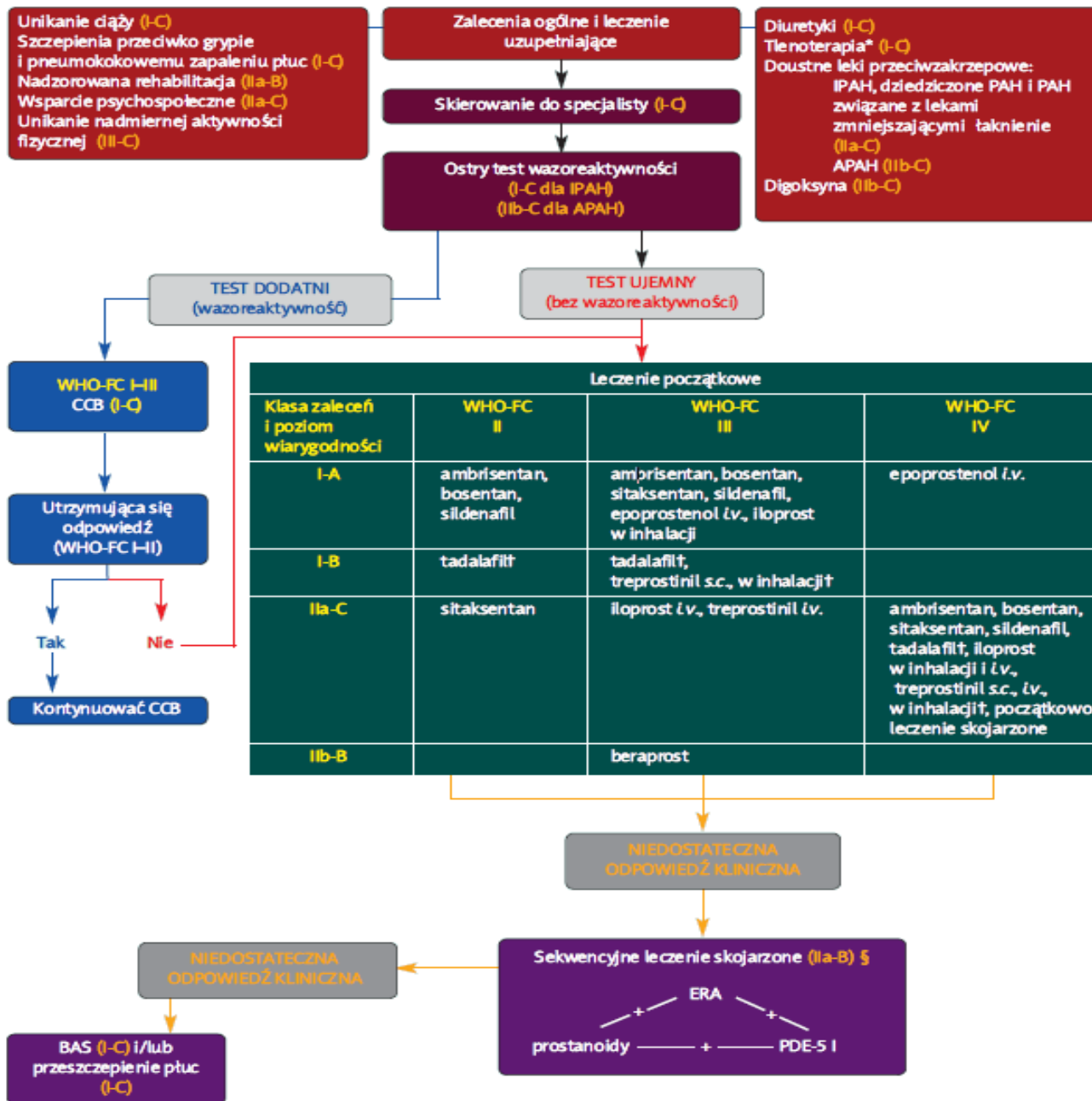
Antagoniści receptora endoteliny. Endotelina 1 to jedna z najsilniej działających substancji naczynioskurczowych i mitogennych, odgrywająca istotną rolę w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego. Aktualnie w praktyce klinicznej stosuje się bosentan i ambrisentan. Duże nadzieje wiąże się z

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

macitentanem, nowym lekiem z grupy antagonistów receptora dla endoteliny.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Mechanizm działania tlenu azotu polega na aktywacji wewnątrzkomórkowej cykazy guanylowej (CG), odpowiadającej za produkcję cyklicznego guanozylomonofosforanu (cGMP), który wywiera ostateczny efekt biologiczny (naczyniorozszerzający i antyproliferacyjny). Fosfodiesteraza typu 5 to enzym odpowiedzialny za degradację cyklicznego guanozylomonofosforanu (cGMP) do nieaktywnego guanozylomonofosforanu (GMP). Spośród dostępnych związków w leczeniu stosuje się sildenafil i tadalafil.

W przypadku braku skuteczności leków stosowanych w monoterapii należy rozważyć sekwencyjne leczenie skojarzone, obejmujące zastosowanie leków z różnych klas.



Rysunek 2. Algorytm terapeutyczny dla chorych z PAH (tylko z grupy klinicznej 1).

* Tak by utrzymać ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej ≥ 8 kPa (60 mmHg). † Leczenie obecnie oceniane w Unii Europejskiej pod kątem zatwierdzenia do stosowania. § IIa-C dla WHO-FC II. APAH – PAH w przebiegu wybranych chorób, BAS – balonowa septostomia przedsionkowa, CCB – antagonistą wapnia, ERA – antagonistą receptora endoteliny, IPAH – idiopatyczne PAH, PDE-5 I – inhibitor fosfodiesterazy typu 5, WHO-FC – klasy czynnościowe wg WHO

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Brak odpowiedzi klinicznej, pomimo stosowania optymalnego leczenia zachowawczego lub niedostępność takiego leczenia, jest wskazaniem do wykonania przedsiomkowej septostomii balonowej i/lub przeszczepienia płuc. Septostomia to zabieg paliatywny, w niektórych sytuacjach wykonywany u chorych oczekujących na przeszczepienie płuc. Polega na nakłuciu przegrody i wytworzeniu połączenia między prawym i lewym przedsionkiem, co w przypadku wysokiego nadciśnienia płucnego prowadzi do odciążenia jam serca prawego, poprawia obciążenie wstępne lewej komory i zwiększa rzut serca. Przeszczepienie płuc lub płuc i serca to opcja terapeutyczna stosowana u chorych z ciężkim nadciśnieniem płucnym, u których zawodzi terapia celowana. W grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym 5-letnie przeżycie po przeszczepieniu wynosi 45–50%.

W tabeli poniżej przedstawiono przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia dane dla lat 2013 i 2014, dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 r.ż leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi finansowanymi w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego”. Zaprezentowane dane nie zawierają informacji o podziale na I i II rzut leczenia.

Tabela 6. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w podziale na substancję czynną w okresie 2013 od stycznia do sierpnia 2014

Rok	Substancja czynna	Liczba pacjentów
2013	Bosentanum (doustnie)	247
	Iloprostum (inhalacja)	107
	Sildenafilum (doustnie)	238
	Treprostynilum (pozajelitowo)	83
	Ambrisentanum (doustnie)	9
I-VIII.2014	Bosentanum (doustnie)	264
	Iloprostum (inhalacja)	81
	Sildenafilum (doustnie)	222
	Treprostynilum (pozajelitowo)	96
	Ambrisentanum (doustnie)	14
	Tadalafilum (doustnie)	2

Źródło: Konopka 2013, Wytyczne ESC/ERS 2009, korespondencja AOTM

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny idiopatycznego TNP został poznany na podstawie rejestrów Narodowego Instytutu Zdrowia z lat 1981–1985, w którym obserwacją objęto 194 chorych z 32 ośrodków w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. Średni szacowany czas przeżycia w obserwowanej grupie wynosił 2,8 roku, z odsetkiem przeżyć 1-, 2-, 3- letnich wynoszącym odpowiednio 68%, 48% oraz 34%.

Źródło: Więsik-Szewczyk 2010

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Veletri, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991089085
Substancja czynna	Epoprostenol
Droga podania	Infuzja dożylna
Mechanizm działania	Jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest najsilniejszym ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi. Jest także silnym lekiem rozszerzającym naczynia. Większość swych działań epoprostenol wywiera przez stymulację cykazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3'5' adenozynomonofosforanu (cAMP). Podczas badania ludzkich płytek krwi została opisana sekwencja stymulacji cykazy adenylowej i

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

	następującej po niej aktywacji fosfodiesterazy. Zwiększone stężenie cAMP reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez stymulację jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie stężenia wapnia w cytoplazmie, od którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania.
--	--

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Procedura zdecentralizowana (ang. DCP - Decentralised procedure)*
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	22.10.2013
Wnioskowane wskazanie **	Leczenie pierwotnego tętniczego nadciśnienia płucnego w klasie czynnościowej III-IV według WHO (kryteria kwalifikacji do programu lekowego opisane zostały w podrozdziale 2.5.3 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Zakres dawek w podawaniu krótkotrwałym:</u> W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dojście żyłne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 nanogramów/kg mc./min i zwiększać o 2 nanogramy/kg mc./min co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki. Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę.</p> <p><u>Długotrwała ciągła infuzja</u> Długotrwała ciągła infuzja produktu leczniczego VELETRI powinna być podawana przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żyłne, przez czas niezbędny do założenia dostępu centralnego. Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg mc./min od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka jest mniejsza niż 5 nanogramów/kg mc./min, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od połowy wartości maksymalnej tolerowanej dawki.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u> Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub w oparciu o wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego VELETRI. Generalnie należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Należy rozważyć zwiększenie dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 nanogramów/kg mc./min w odstępach czasu wystarczających dla oceny odpowiedzi klinicznej pacjenta; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości infuzji należy obserwować pacjenta i monitorować jego ciśnienie krwi w pozycji stojącej i leżącej oraz częstość akcji serca przez kilka godzin, aby upewnić się, że nowa dawka jest tolerowana. W trakcie długotrwałej infuzji wystąpienie zależnych od dawki objawów farmakologicznych (podobnych do objawów obserwowanych w czasie krótkotrwałego podawania w celu określenia zakresu dawek) może wymagać zmniejszenia szybkości infuzji. Jednakże objawy niepożądane mogą czasami ustąpić bez zmiany dawkowania. Dawkowanie powinno być zmniejszane stopniowo, o 2 nanogramy/kg mc./min, w odstępach 15-minutowych lub dłuższych, aż do ustąpienia objawów ograniczających dawkę. Należy unikać nagłego odstawienia produktu VELETRI lub gwałtownego, znacznego zmniejszenia szybkości infuzji z uwagi na ryzyko ostrego nawrotu objawów (efektu odbicia), który może prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4). Z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta (np. utrata świadomości, zapaść itp.) szybkość infuzji powinna być zmieniana wyłącznie na polecenie lekarza.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Stosowanie podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.</p> <p>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobami tkanki łącznej, u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p>
Przeciwwskazania	<p>Produkt VELETRI jest przeciwwskazany u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • z zastoinową niewydolnością serca spowodowaną ciężką dysfunkcją lewej komory. <p>Produktu VELETRI nie wolno stosować długotrwałe u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE) ***	NIE

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

* **DCP** czyli procedura zdecentralizowana, jest to procedura rejestracyjna polegająca na uznaniu przez państwa zainteresowane projektu Raportu Oceniającego i druków informacyjnych zaproponowanych przez kraj referencyjny. W przypadku rejestracji produktu leczniczego Veletri krajem referencyjnym była Holandia, natomiast państwami zainteresowanymi były CZ, FR, IT, PL, PT, UK.

Sprawozdanie z oceny produktu leczniczego Veletri zostało opublikowane przez Medicines Evaluation Board in the Netherlands [PUBLIC ASSESSMENT REPORT [http://db.cbg-meb.nl/Pars/h111570.pdf]

**** Zarejestrowane wskazanie wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Veletri:**

1. **Tętnicze nadciśnienie płucne.** Produkt VELETRI jest wskazany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

2. **Hemodializa.** Produkt VELETRI jest wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.

*** Ze względu na rzadkie występowanie TNP, zostało uznane przez Komisję Europejską za chorobę sierocą. Substancje czynne: sildenafil (Revatio), ambrisentan (Volibris) stosowane w leczeniu TNP, mają przyznany przez Komisję Europejską statut leku sierociego (ang. orphan designation).

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Veletri (epoprostenol), 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991089085: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 10. Najważniejsze elementy uzgodnionego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”
Kryteria włączenia do programu	<p>1. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p> <p>1.1 do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie 4 poniższe kryteria:</p> <p>a) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS);</p> <p>b) stwierdzony brak możliwości stosowania przewlekłej terapii lekami blokującymi kanał wapniowy lub stwierdzony brak skuteczności lub tolerancji ww. terapii wg aktualnych zaleceń ESC/ERS;</p> <p>c) wiek od 18 lat;</p> <p>d) III lub IV klasa czynnościowa wg NYHA</p> <p>oraz spełniający dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>e) nieskuteczne leczenie sildenafilem albo bosentanem a bo tadalafilami, zastosowanymi jako leczenie początkowe oraz przeciwwskazania do stosowania, po leczeniu ww. substancjami czynnymi, innych lekowych opcji terapeutycznych, za wyjątkiem treprostinilu;</p> <p>f) nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie jednym ze schematów lekowych, zastosowanych po nieskutecznym leczeniu początkowym,</p> <p>g) IV klasa czynnościowa wg NYHA w momencie rozpoznania choroby lub pomimo jej dotychczasowego leczenia (w tym w ramach programu terapeutycznego).</p> <p>Za wyniki leczenia, wskazujące na nieskuteczność leczenia i potrzebę zmiany dotychczas stosowanej terapii, uznaje się spełnienie 2 z 3 poniższych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - indeks sercowy $\leq 2,41 \text{ min/m}^2$, - średnie ciśnienie w prawym przedsionku $> 10 \text{ mm Hg}$, - saturacja mieszanej krwi żyłnej $\leq 65\%$. <p>Wymóg potwierdzenia nieskuteczności leczenia badaniem hemodynamicznym, może nie dotyczyć pacjentów w IV klasie czynnościowej wg NYHA z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory. U tych pacjentów cewnowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej.</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Kryteria wyłączenia z programu	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek; 4) laktacja; 5) inne przeciwwskazania określone w ChPL
Dawkowanie i sposób podawania	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) ocena klasy czynnościowej według NYHA; b) test 6-minutowego marszu (nie dotyczy chorych w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory) c) oznaczenie NT-pro-BNP; d) badanie echokardiograficzne. <p>1.2 Bania inwazyjne</p> <p>- badanie hemodynamiczne – (aktualne, wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem pacjenta do leczenia epoprostenolem w ramach programu) cewnikowanie prawego serca z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) ciśnienia zaklinowania, b) naczyniowego oporu płucnego, c) pojemności minutowej, d) saturacji mieszanej krwi żyłnej, <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych.</p> <p>W przypadku pacjentów w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory, diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej po włączeniu terapii, pod warunkiem, że cewnikowanie było wcześniej przeprowadzone i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie dotyczy to pacjentów z zespołem Eisenmengera, u których konieczne jest udokumentowanie spełnienia kryteriów nieskuteczności leczenia poprzez cewnikowanie serca.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p> <p>1. Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) ocena klasy czynnościowej według NYHA; b) test 6-minutowego marszu (z wyjątkiem pacjentów w IV klasie czynnościowej); c) oznaczenie NT-pro-BNP; d) badanie echokardiograficzne (w przypadku znacznych rozbieżności wyników badań podstawowych); <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy,</p> <p>- w terminie wcześniejszym, zależnie od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. W przypadku wskazań klinicznych do przeprowadzenia badań kontrolnych po okresie leczenia krótszym niż 3 miesiące, odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych można liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań.</p> <p>2. Badania inwazyjne</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) co 12 -24 miesiące; b) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA (po uzyskaniu stabilności klinicznej pacjenta i w przypadku gdy istnieją możliwości eskalacji terapii inne niż zwiększenia dawki epoprostenolu np. terapia skojarzona, septostomia przedsionkowa lub transplantacja płuc); c) jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowolający efekt leczenia lub jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne tj. jeżeli spełnione są dwa z trzech wymienionych niżej warunków: <p>- klasa czynnościowa III wg NYHA;</p> <p>- dystans 6-minutowego marszu poniżej 380 m;</p> <p>- NT-pro-BNP powyżej 3.400 pg/ml</p> <p>2. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dot. monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
Kryteria zakończenia udziału w programie	-

Komentarz analityków Agencji:

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Zgodnie z punktem 1.1 kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”, do leczenia kwalifikują się pacjenci spełniający m.in kryterium zdiagnozowania oraz udokumentowania tętniczego nadciśnienia płucnego wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS. Zgodnie z powyższą klasyfikacją (podrozdział 2.4 *Problem zdrowotny*, str. 13) tętnicze nadciśnienie płucne może mieć podłoże idiopatyczne, dziedziczne, bez znanej przyczyny oraz wywołane przez leki, toksyny lub powstałe w wyniku przebiegu wybranych chorób, natomiast według klasyfikacji ICD-10 (I27, I27.0) do projektu programu lekowego powinni być włączani pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym. Wymienione powyżej kryterium włączenia nie pozwala na precyzyjne określenie podłoża etiologicznego tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów włączanych do programu lekowego

W załączniku nr 5 przedstawiono różnice w projekcie opisu programu lekowego przekazanym do MZ dn. 30 kwietnia 2014 r. wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Veletri (epoprostenol) a opisem uzgodnionego programu lekowego przesłanego do Agencji wraz ze zleceniem MZ dn. 25 września 2014.

W projekcie opisu programu lekowego przekazanego do Agencji wraz z wnioskiem refundacyjnym znajduje się zakres następujących technologii stosowanych w TNP:

- Leczenie I rzutu: sildenafil, bosentan, tadalafil.

- Leczenie II rzutu: bosentan, iloprost, treprostinil, iloprost + sildenafil, **epoprostenol**, ambrisentan.

Natomiast zgodnie z projektem uzgodnionego programu lekowego przesłanego do Agencji wraz ze zleceniem MZ, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, epoprostenol finansowany będzie w ramach odrębnego programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”

W analizach Wnioskodawcy nie uwzględniono zmian wprowadzonych w uzgodnionym programie lekowym, jednak zaproponowane zmiany nie wpływają na ostateczne wnioskowanie.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych przeprowadzonego przez Agencję, odnaleziono 4 aktualne rekomendacje dotyczące postępowania farmakologicznego w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III i IV klasie czynnościowej wg WHO:

- **American College of Chest Physicians 2014 (ACCP)** - rekomenduje zastosowanie treprostinilu (i.v, s.c, w inhalacji), epoprostenolu (i.v), iloprostu w inhalacji u pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO, u których stwierdzono gwałtowną progresję choroby, także w przypadku stosowania leczenia jedną/dwoma klasami leków doustnych (antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5). U pacjentów w IV klasie czynnościowej ACCP rekomenduje epoprostenol (i.v) lub treprostinil (i.v).
- **European Society of Cardiology/European Respiratory Society 2009 (ESC/ERS) oraz American College of Cardiology Foundation 2013 (ACCF)** - rekomenduje stosowanie w III klasie czynnościowej (siła rekomendacji I-A): bosentan, ambrisentan, sildenafil, siloprostu (inhalacje). W IV klasie czynnościowej, jako lek I wyboru rekomendowany jest epoprostenol (i.v). Pozostałe prostacykliny oraz antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 rekomendowane są z niższą siłą zaleceń. Należy zaznaczyć, że rekomendacje dotyczą leczenia początkowego pacjentów z PAH.
- **American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2009 (ACCF/AHA)** - Prostacykliny (epoprostenol lub treprostinil) są pierwszą zalecaną linią terapii u pacjentów, którzy na podstawie oceny klinicznej zostali zaklasyfikowani do grupy wyższego ryzyka (IV WHO-FC). U pacjentów, którzy otrzymali ujemny wynik testu wazoreaktywności i na podstawie oceny klinicznej zostali zakwalifikowani do grupy niższego ryzyka (II-III WHO-FC), terapia doustna ERA lub inhibitorami PDE-5 jest pierwszą zalecaną linią terapii.

Aktualna praktyka kliniczna leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce, według opinii ekspertów w dziedzinie kardiologii i chorób układu krążenia (tabela nr 13), opiera się stosowaniu preparatów finansowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”

- Leczenie I rzutu: sildenafil, bosentan, tadalafil.

- Leczenie II rzutu: bosentan, iloprost, treprostinil, iloprost + sildenafil, ambrisentan.

Zdaniem ekspertów, epoprostenol i treprostinil zalecane są do stosowania u najczęściej chorych pacjentów, tj. mających objawy IV klasy czynnościowej wg WHO a także u pacjentów w III klasie czynnościowej, po niepowodzeniu leczenia preparatami stosowanymi w II rzucie. Prof. dr hab. n. med Piotr Podolec (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii) jako lek drugiego rzutu w III klasie czynnościowej wymienia ponadto dożylny iloprost.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																						
USA	American College of Chest Physicians (ACCP) 2014	<p>Farmakoterapia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (PAH).</p> <p>1. Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nieleczeni dotychczas pacjenci z PAH, z objawami III klasy czynnościowej wg WHO, którzy nie kwalifikują się, lub u których terapia antagonistami wapnia (CCB) okazała się nieskuteczna, powinni rozpocząć monoterapię od antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil) lub stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej. U pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO, u których stwierdzono gwałtowną progresję choroby lub z symptomami słabej prognozy, doradza się rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami <ul style="list-style-type: none"> - ciągły wlew dożylny epoprostenolu lub treprostinilu; - ciągły wlew podskórny treprostinilu U pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO, u których stwierdzono progresję choroby pomimo stosowania leczenia jedną/dwoma klasami leków doustnych (antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5), należy rozważyć zastosowanie prostanoidów w postaci pozajelitowej lub wziewnej. <ul style="list-style-type: none"> - ciągły wlew dożylny epoprostenolu lub treprostinilu; - inhalacje z treprostinilu lub iloprostu <p>2. Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej wg WHO.</p> <ul style="list-style-type: none"> U nieleczonych dotychczas pacjentów z PAH, z objawami IV klasy czynnościowej wg WHO, zaleca się wszczęcie monoterapii prostanoidami stosowanymi pozajelitowo. <ul style="list-style-type: none"> - ciągły wlew dożylny epoprostenolu lub treprostinilu Pacjenci, którzy nie tolerują/odmawiają stosowania pozajelitowej drogi podawania leku, zaleca się stosowanie prostanoidów w formie wziewnej w połączeniu z antagonistami receptorów endoteliny: <ul style="list-style-type: none"> - bosentan; - inhalacje z iloprostu lub treprostinilu (tylko w skojarzeniu). 																						
USA	American College of Cardiology Foundation (ACCF) 2013	<p>Wytyczne przedstawiają postępy obserwowane w różnych dziedzinach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ciągu ostatnich lat, zaprezentowane na 5 Sympozjum Nadciśnienia Płucnego (WSPH) w Nicei w 2013 roku.</p> <p>Treprostinil podawany podskórnie oraz w postaci inhalacji (siła rekomendacji I A/B) a także w postaci ciągłego wlewu dożylnego (siła rekomendacji IIaC) rekomendowany jest do stosowania u pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg WHO.</p> <p>U pacjentów w IV klasie czynnościowej wg WHO, treprostinil zalecany jest w postaci dożylnego wlewu, podskórnej oraz inhalacji.</p>																						
Europa	European Society of Cardiology (ESC) i the European Respiratory Society (ERS) 2009	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Metoda leczenia</th> <th colspan="3">Klasa zaleceń i siła wiarygodności</th> </tr> <tr> <th>WHO-FC II</th> <th>WHO-FC III</th> <th>WHO-FC IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antagoniści wapnia</td> <td>I-C^a</td> <td>I-C^a</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Antagoniści receptora endoteliny</td> <td>Ambrisentan</td> <td>I-A</td> <td>II^a-C</td> </tr> <tr> <td>Bosentan</td> <td>I-A</td> <td>II^a-C</td> </tr> <tr> <td>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5</td> <td>Sildenafil</td> <td>I-A</td> <td>II^a-C</td> </tr> </tbody> </table>	Metoda leczenia	Klasa zaleceń i siła wiarygodności			WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV	Antagoniści wapnia	I-C ^a	I-C ^a	-	Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I-A	II ^a -C	Bosentan	I-A	II ^a -C	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I-A	II ^a -C
Metoda leczenia	Klasa zaleceń i siła wiarygodności																							
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV																					
Antagoniści wapnia	I-C ^a	I-C ^a	-																					
Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I-A	II ^a -C																					
	Bosentan	I-A	II ^a -C																					
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I-A	II ^a -C																					

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

	Tadalafil	I-B	I-B	II ^a -C
Prostanoidy	Beraprost	-	II ^b -B	-
	Epoprostenol (i.v.)	-	I-A	I-A
	Iloprost (inhalacje)	-	I-A	II ^a -C
	Iloprost (i.v.)	-	II ^a -C	II ^a -C
	Treprostinil (s.c)	-	I-B	II ^a -C
	Treprostinil (i.v)	-	II ^a -C	II ^a -C
	Treprostinil (inhalacje) ^b	-	IB	II ^a -C
Wstępne leczenie skojarzone	-	-	II ^a -C	
Leczenie sekwencyjne	-	II ^a -C	II ^a -B	
PrzedSIONKOWA STEPTOSTOMIA BALONOWA	-	-	I-C	
Przeszczep płuc	-	-	I-C	
<p>^a-tylko u osób z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności; klasa zaleceń I dla IPAH, dziedzicznego PAH oraz PAH związanego z lekami anorektycznymi, IIa dla APAH; ^b- obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej.</p> <p>Klasy zaleceń: I - Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny; II - Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury; II^a - Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury; II^b - Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody; III - Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.</p> <p>Poziomy wiarygodności danych: A - Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz; B - Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji; C - Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.</p> <p>Pacjenci z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub z wynikiem dodatnim, ale pozostający w klasie III WHO-FC (lub przechodzący do tej klasy) powinni zostać uznani za kandydatów do leczenia innym ERA, inhibitorem fosfodiesterazy 5 lub prostanoidem. Ponieważ nie dysponujemy bezpośrednimi porównaniami rozmaitych leków, nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. W takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, np. od zarejestrowania leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, preferencji chorego i doświadczenia lekarza. Niektórzy eksperci nadal stosują w pierwszym rzucie epoprostenol dożylnie u chorych w klasie III WHO-FC ze względu na korzyść w zakresie przeżywalności.</p> <p>Treprostinil oraz epoprostenol są zalecane w leczeniu chorych w klasie IV WHO-FC.</p> <p>Prostanoidy</p> <p>Prostacyklinę wytwarzają głównie komórki śródbłonna. Substancja ta silnie rozszerza naczynia wszystkich łóżysk naczyniowych. Jest najsilniejszym endogennym inhibitorem agregacji płytek krwi. Wydaje się, że wykazuje też działanie cytoprotekcyjne i antyproliferacyjne. Zaburzenia w zakresie szlaków przemian prostacykliny wykazano u chorych z PAH, dokumentując zmniejszenie ekspresji syntazy prostacykliny w tętnicach płucnych oraz zmniejszenie stężenia metabolitów prostacykliny w moczu. Kliniczne zastosowanie prostacykliny umożliwiło opracowanie jej stabilnych analogów o odmiennych właściwościach farmakodynamicznych, ale o jakościowo zbliżonym profilu farmakodynamicznym.</p> <p>- Epoprostenol (tabela 57, <i>rekomendacje kliniczne</i>);</p> <p>- Iloprost - jest chemicznie stabilnym analogiem prostacykliny do stosowania dożylnego, doustnego i w postaci aerozolu. Terapia inhalacyjna PAH jest koncepcją atrakcyjną, ponieważ ma teoretyczną przewagę wybiórczego działania na krążenie płucne. Iloprost podawany w inhalacji oceniono w jednym RCT (AIR) – lek podawano kilka razy dziennie w inhalacjach (6–9 razy dziennie, po 2,5 do 5 µg/wdech, mediana dawki dziennej 30 µg) i porównano go z placebo podawanym w inhalacji chorym z PAH i CTEPH. W badaniu wykazano poprawę wydolności fizycznej, poprawę dotyczącą objawów, PVR i zdarzeń klinicznych u włączonych do badania chorych. W drugim RCT (STEP) oceniono 60 chorych już leczonych bosentanem wykazano zwiększenie wydolności fizycznej (p < 0,051) u pacjentów zrandomizowanych do ramienia dodatkowego iloprostu w porównaniu z ramieniem, w którym dołączano placebo. Iloprost był zasadniczo dobrze tolerowany, a spośród działań niepożądanych najczęściej występowało zaczerwienienie skóry i ból żuchwy/szczęki. Z badania przeprowadzonego na małej grupie chorych z PAH i CTEPH wynika, że iloprost w ciągłym dożylnym wlewie może być równie skuteczny jak epoprostenol. Nie oceniono efektu działania iloprostu podawanego</p>				

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

		<p>doustnie chorym z PAH.</p> <p>- Treprostinil - jest trójpierścieniowym benzydynowym analogiem epoprostenolu, którego stabilność chemiczna wystarcza do podawania w temperaturze otoczenia. Właściwości leku umożliwiają podawanie go zarówno dożylnie, jak i podskórnie. Treprostinil można podawać podskórnie z pompy m kroinfuzyjnej przez mały cewnik podskórny. Efekty działania treprostinilu w PAH zbadano w ramach największego na świecie RCT, które przeprowadzono w tym schorzeniu, i wykazano poprawę w zakresie wydolności fizycznej, hemodynamiki i objawów. Największą poprawę tolerancji wysiłku uzyskano u chorych z większym jej wyjściowym upośledzeniem oraz u pacjentów, którzy tolerowali dawkę z najwyższego kwartyła (> 13,8 ng/kg/min). Ból w miejscu wlewu był najczęstszym działaniem niepożądanym treprostinilu i powodował jego odstawienie w 8% przypadków w grupie leczenia aktywnego oraz wymuszał ograniczenie zwiększania dawek u dodatkowego odsetka chorych. Wydaje się, że przeżywalność uległa poprawie wśród 15% chorych, którzy nadal otrzymywali treprostinil podskórnie. W innym długoterminowym badaniu otwartym opisano utrzymującą się poprawę wydolności wysiłkowej i poprawę objawową u osób z IPAH lub CTEPH leczonych treprostinilem podawanym podskórnie, przy średnim okresie obserwacji przedłużonej wynoszącym 26 miesięcy. Leczenie treprostinilem podawanym podskórnie rozpoczyna się od dawki 1–2 ng/kg/min, którą zwiększa się w zależności od nasilenia działań niepożądanych (ból w miejscu podawania, zaczerwienienie skóry, bóle głowy). Optymalna dawka jest różna u poszczególnych chorych, u większości waha się od 20 do 80 ng/kg/min. Treprostinil zatwierdzono ostatnio w Stanach Zjednoczonych również do podawania dożylnego u chorych z PAH – efekty wydają się podobne jak przy podawaniu epoprostenolu, ale w dawce 2–3 razy większej. Treprostinil dożylny jest też wygodniejszy dla chorych, ponieważ zbiornik można napełniać co 48 godz., a w przypadku epoprostenolu trzeba go uzupełniać co 12 godz. Treprostinil podawany doustnie jest obecnie przedmiotem oceny w RCT u chorych z PAH.</p> <p>Leczenie skojarzone</p> <p>Termin „leczenie skojarzone” oznacza jednoczesne stosowanie więcej niż jednej klasy leków swoistych dla PAH, np. leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów i nowych substancji. Leczenie skojarzone stało się standardem postępowania w wielu ośrodkach leczących PAH, chociaż nie zbadano jeszcze wszechstronnie jego odległego bezpieczeństwa i skuteczności.</p>										
<p>USA</p>	<p>American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA) 2009</p>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th colspan="2">PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)</th> </tr> <tr> <th>Pacjenci niższego ryzyka</th> <th>Pacjenci wyższego ryzyka</th> </tr> <tr> <td>ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) treprostinil (s.c.)</td> <td>epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) treprostinil (s.c.)</td> </tr> <tr> <td>ocena skuteczności - rozważyć terapię skojarzoną</td> <td>septostomia przedsionkowa przeszczep płuca</td> </tr> <tr> <td>badania kliniczne</td> <td></td> </tr> </table> <p>U pacjentów, którzy na podstawie oceny klinicznej zostali zaklasyfikowani do grupy wyższego ryzyka (IV WHO-FC), prostacykliny (epoprostenol lub treprostinil) są pierwszą zalecaną linią terapii. Jeśli pacjent nie jest kandydatem do ciągłego wlewu dożylnego, należy wybrać inne terapie kierując się profilem pacjenta, skutkami ubocznymi i ryzykiem każdego leczenia.</p> <p>U pacjentów, którzy otrzymali ujemny wynik testu wazoreaktywności i na podstawie oceny klinicznej zostali zaklasyfikowani do grupy niższego ryzyka (II-III WHO-FC), terapia doustna ERA lub inh bitorami PDE-5 jest pierwszą zalecaną linią terapii.</p> <p>Antagoniści receptora endoteliny (ERA) są preparatami doustnymi, które poprawiają wydolność wysiłkową w PAH.</p> <p>Iloprost jest analogiem prostacykliny stosowanym w formie inhalacji 6 razy dziennie.</p> <p>Leczenie skojarzone należy rozważyć, gdy pacjenci nie reagują odpowiednio na początkową monoterapię.</p>	PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)		Pacjenci niższego ryzyka	Pacjenci wyższego ryzyka	ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) treprostinil (s.c.)	epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) treprostinil (s.c.)	ocena skuteczności - rozważyć terapię skojarzoną	septostomia przedsionkowa przeszczep płuca	badania kliniczne	
PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)												
Pacjenci niższego ryzyka	Pacjenci wyższego ryzyka											
ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) treprostinil (s.c.)	epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) treprostinil (s.c.)											
ocena skuteczności - rozważyć terapię skojarzoną	septostomia przedsionkowa przeszczep płuca											
badania kliniczne												

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)


	<p>W 2002 roku FDA zatwierdziła stosowanie podskórnego treprostinilu do użytku w klasie czynnościowej II, III, i IV PAH. Natomiast w 2004 roku FDA zatwierdziła stosowanie treprostinilu w postaci dożylny w klasie czynnościowej II, III oraz u pacjentów z PAH, u których podanie podskórne nie jest tolerowane. Dożylny treprostinil ma profil działań ubocznych podobny do epoprostenolu podawanego dożylnie.</p> <p>W raporcie Centrum Kontroli Chorób i Prewencji zwrócono uwagę, na zwiększone ryzyko zakażenia krwi, zwłaszcza bakteriami gram-ujemnymi, u pacjentów otrzymujących dożylnie treprostinil. Wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, wykazały, iż ogólny wskaźnik zakażenia treprostinilem był istotnie większy niż epoprostenolem.</p>
--	--

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii chorych na tętnicze nadciśnienie płucne z występującymi objawami III i IV klasy czynnościowej wg WHO w opinii ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>„Sildenafil, tadalafil, bosentan, ambrisentan, iloprost, treprostinil Głównie stosowany jest sildenafil.”</p>	<p>„Epoprostenol u najciężej chorych pacjentów z PAH może zastąpić terapię innymi lekami stosowanymi w ramach obowiązującego programu lekowego. Jednak będzie on znajdował zastosowanie tylko i wyłącznie w grupie chorych najcięższych tzn.: kiedy leczenie II rzutu nie przynosi spodziewanych efektów, lub kiedy chory w momencie rozpoznania choroby jest w jej zaawansowanym stadium (wg WHO IV klasa).”</p>	<p>„Najtańszą formą terapii chorych z PAH stanowi sildenafil – ale nie jest skuteczny u wielu chorych, szczególnie dla tych w IV klasie wg WHO.”</p>	<p>„Treprostinil sodu – u najciężej chorych.”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „w II klasie czynnościowej WHO - sildenafil, ambrisentan lub bosentan • w III klasie czynnościowej WHO -sildenafil, ambrisentan, bosentan, iloprost, epoprostenol i.v. lub treprostinil • w IV klasie czynnościowej - dożylny epoprostenol.”
<p>Prof. dr hab. n. med Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>„W Polsce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowane są obecnie sildenafil bosentan, ambrisentan, tadalafil (podawane w postaci tabletek) treprostinil podawany parenteralnie (podskórnie lub dożylnie),</p>	<p>„W praktyce po ocenie klinicznej chorego lekarze mogą zdecydować się na włączenie epoprostenolu zamiast innych leków drugiego rzutu o ile pacjent zaakceptuje formę ciągłej infuzji dożylny. Bosentan, iloprost, treprostinil, iloprost + sildenafil, ambrisentan mogą częściowo zostać zastąpione preparatem epoprostenol.”</p>	<p>„Najtańszymi lekami w leczeniu nadciśnienia płucnego tętniczego w Polsce jest tadalafil i sildenafil - kwoty porównywalne.”</p>	<p>„Epoprostenol jest uznawany za najskuteczniejszy sposób leczenia nadciśnienia płucnego tętniczego. Jest jedynym lekiem dla którego w badaniu z randomizacją wykazano poprawę przeżycia chorych (Barst,</p>	<p>„W nadciśnieniu płucnym tętnicznym w klasie czynnościowej II jako leki pierwszego wyboru zalecane są: ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil - zalecenie klasy I W klasie czynnościowej WHO III jako leki pierwszego wyboru polecane są: ambrisentan,</p>

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	iloprost podawany wziewnie. Wszystkie te leki są stosowane u pacjentów w klasie czynnościowej WHO III lub IV.”			1996) a także istotne obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej (Akagi S, 2010).	bosentan, epoprostenol, wziewny iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil podskórny lub wziewny - klasa wskazań I Jako leki drugiego rzutu wymienia się: dożylny iloprost oraz dożylny treprostinil - klasa zaleceń IIa. W klasie czynnościowej WHO IV lekiem pierwszego wyboru jest epoprostenol - klasa zaleceń I. Lekami drugiego wyboru są: ambrisentan, bosentan, wziewny lub dożylny iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, podskórny, dożylny lub wziewny treprostinil - klasa zaleceń IIa”.
	“Bosentan, sildenafil, remodulin, iloprost, ambrisentan”	“Lekiem pierwszego wyboru dla większości chorych tej grupy pozostanie lek treprostinil. Wynika to z łatwiejszej obsługi drogi podaży podskórnej oraz większej stabilności treprostinilu. Podaż podskórna pozbawiona jest również ryzyka bakteriemii. Pacjenci, u których podaż podskórna jest utrudniona miejscowymi objawami, zwłaszcza bólem, mają obecnie możliwość podaży dożylną wszczepialną pompą. Wszystko to powoduje, że wskazania do stosowania epoprostenolu ograniczą się do pacjentów z IV klasą czynnościową lub progresją choroby pomimo leczenia podskórnego treprostinilem przy dobrej tolerancji miejscowej wysokich dawek	„Sildenafil/Revatio.”	„Wśród leków dotychczas dostępnych w ramach programu terapeutycznego należy za lek najskuteczniejszy uznać treprostinil (Remodulin), między innymi z uwagi uznaną skuteczność prostanoidów ale także na jego drogę podania (zwłaszcza w formie dożylną) oraz możliwość istotnych eskalacji dawki w stałym wlewie podskórnym.”	„Szereg leków jest rekomendowanych do stosowania w TNP także z dwóch pozostałych linii patofizjologicznych, tj ERA (endothelin receptor antagonists) oraz PDE5-i (fosfodiesteraze 5 inhibitors). Epoprostenol ma jednak wiodące miejsce w terapii pacjentów z najbardziej zaawansowanym TNP - u pacjentów w IV klasie czynnościowej wg. WHO. Ref: Wytyczne ESC/ERS opublikowane w Eur Heart J

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
		tego leku. Sądzę, że nie przekroczy 10 nowych pacjentów rocznie. Inne leki w aktualnym programie terapeutycznym będą zastępowane epoprostenolem jedynie w sytuacji ich nieskuteczności oraz nieskuteczności lub nietolerancji treprostinilu. Zresztą same zapisy załączonego programu lekowego o tym także stanowią”			2009 oraz w wersji polskiej w Kardiologii Polskiej 2009”

Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

Wnioskowana technologia (epoprostenol) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych.

Technologie alternatywne

Świadczeniem aktualnie finansowanym ze środków publicznych we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne, które mogłyby zostać zastąpione przez wnioskowany lek jest treprostynil.

Remodulin (treprostynil) finansowany jest w ramach katalogu B „Leki dostępne w ramach programu lekowego”.

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w danym wskazaniu (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 20.09.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.11.2014 r.)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
Katalog B, grupa limitowa: 1083.0, Treprostynilum							
Treprostynilum, Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	12690	13324,5	13324,5	B.31.	bezpłatne	0
Treprostynilum, Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	31725	33311,25	33311,25	B.31.	bezpłatne	0
Treprostynilum, Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	63450	66622,5	66622,5	B.31.	bezpłatne	0

*Wskazania: załącznik B.31 LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)

Treprostynil finansowany jest u dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w leczeniu II rzutu wraz z bosentanem, iloprostem, treprostynilem oraz iloprostem w skojarzeniu z sildenafilem.

Kryteria kwalifikacji do leczenia II rzutu u świadczeniobiorców w wieku 18 lat i powyżej:

- Do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem, treprostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:
 - po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub
 - będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania.

Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu treprostynilem:

- nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych;
- zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;
- ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh C czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego,
- krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;
- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie
- znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;
- ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;
- zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;
- nieleczona niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg
- epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 13) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;
- brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
- jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania treprostynilu w czasie ciąży;
- terapii treprostynilem nie prowadzi się u karmiących matek.

3.1.1. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla epoprostenolu (i.v) stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w analizie wnioskodawcy wskazano substancję treprostinil (i.v.). Założenie takie jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce i na świecie. Biorąc pod uwagę wskazanie oraz kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego dołączonego do zlecenia MZ, wybór komparatora należy uznać za prawidłowy.

Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Treprostinil	„Treprostinil podawany jest w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej za pomocą cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej, co oznacza, że jego procedura i droga podania jest zbliżona do opiniowanej interwencji (epoprostenol podawany jest w ciągłej infuzji dożylniej przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą pompy infuzyjnej).”	<ul style="list-style-type: none"> - wybór zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej oraz opiniami ekspertów - stosowany w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce, - finansowany w Polsce ze środków publicznych.

Komentarz AOTM:

Zgodnie ze stanowiskiem ankietowanych ekspertów w dziedzinie kardiologii oraz chorób układu krążenia a także wytycznych praktyki klinicznej, prostacykliny (epoprostenol lub treprostinil) są pierwszą zalecaną linią terapii u najcięższych chorych pacjentów z PAH, którzy na podstawie oceny klinicznej zostali zaklasyfikowani do IV klasy czynnościowej wg WHO.

Wytyczne praktyki klinicznej a także stanowiska eksperckie wskazują, że u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO, ze stwierdzoną progresją choroby pomimo stosowania leków z grup antagonistów receptora endoteliny i inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, zaleca się stosowanie leków z grupy prostacyklin.

3.1.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 11 przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną epoprostenolu we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne (publikacje: Tonelli 2013, Macchia 2011, Janda 2010, Macchia 2010, Ryerson 2010, Chen 2009, Benedict 2007, Hackman 2006, Paramothoyan 2005, Herner 1999).

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji w dniu 21.10.2014 r. nie odnaleziono innych badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do AWA.

Tabela 15. Opublikowany przegląd systematyczny

Badanie	Metodyka	Wnioski
Billioud 2011	<p>Cel: Przegląd systematyczny terapii stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego zatwierdzonych przez FDA (ocena możliwości wykonania metaanalizy sieciowej).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline, Embase i Cochrane Library (b/d); rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov (18 lipca 2012 r.); rejestr badań klinicznych WHO (b/d)</p>	<p>Włączone badania: 75 badań RCT (w tym: 34 nieopublikowane), w tym 3 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): Barst 1996; Hiremath 2010; Simonneau 2002</p> <p>Wnioski: Leki zatwierdzone przez FDA w terapii nadciśnienia płucnego porównywane są prawie wyłącznie z placebo. Problem braku bezpośrednich badań porównawczych można rozwiązać poprzez zaprojektowanie badania, które bezpośrednio porówna skuteczność głównych strategii leczenia nadciśnienia płucnego.</p>
Macchia 2011	<p>Cel: Analiza wyników badań klinicznych, oceniających leki rozszerzające naczynia, stosowane w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego i analiza głównych wyników metaanaliz</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline, Embase, Cinahl (od stycznia 1985 r. do stycznia 2010 r.)</p>	<p>Włączone badania: 26 badań RCT w tym 2 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): Barst 1996; Simonneau 2002</p> <p>Wnioski: Wytyczne oraz badania dotyczące leczenia chorych z PAH należy interpretować z ostrożnością, ponieważ okres obserwacji większości dotychczasowych badań klinicznych był krótszy niż 4 m-ce oraz nie uwzględniały one czasu przeżycia całkowitego jako punktu końcowego (tylko w jednym z odnalezionych badań czas przeżycia całkowitego analizowany był jako główny punkt końcowy). Porównywanie czasu przeżycia całkowitego w przedłużeniach badań bez zaślepienia nie jest wystarczające do prawidłowej oceny czasu przeżycia. Wykazano statystycznie istotną poprawę wydolności wysiłkowej u chorych leczonych epoprostenolem, fosfodiesterazami typu 5, analogami prostacyklin oraz antagonistami receptora endoteliny. Wykazano także statystycznie istotne zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego i ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej po zastosowaniu wszystkich analizowanych leków rozszerzających naczynia krwionośne. Zbiorczy efekt działania leków rozszerzających naczynia krwionośne prowadzi do 39% (2-62%) obniżenia śmiertelności. Należy wziąć pod uwagę, iż ten skumulowany efekt działania leków jest spowodowany przez połączenie 3 odrębnych klas leków charakteryzujących się różnym mechanizmem działania.</p>
Janda 2010	<p>Cel: Przegląd systematyczny i synteza danych pochodzących z aktualnych badań nad PAH związanym z wirusem HIV.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline, Embase (do marca 2009 r.), PapersFirst, Cochrane collaboration, Cochrane Register – controlled trails (b/d).</p>	<p>Włączone badania: 85 badań, w tym: 69 badań zawierających 154 opisy przypadków, 13 badań kohortowych, 1 seria przypadków i 2 badania kliniczno-kontrolne),</p> <p>Wnioski: Istnieją dowody świadczące o korzyści wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej, prostaglandynami oraz terapii bozentanem, które są jednak ograniczone ze względu na niską jakość wyników z badań kohortowych, serii przypadków czy badań kliniczno-kontrolnych. W celu oceny wpływu leków: przeciwzakrzepowych, moczopędnych, blokerów kanału wapniowego, inh bitorów fosfodiesterazy typu 5, blokerów receptora endoteliny czy prostaglandyn na umieralność i chorobowość chorych z PAH związanym z wirusem HIV, niezbędne jest przeprowadzenie wysokiej jakości badań RCT</p>
Macchia 2010	<p>Cel: Przegląd systematyczny aktualnych dowodów naukowych, pochodzących z dotychczasowych badań klinicznych oraz przedstawienie zalet alternatywnych terapii, które umożliwią w przyszłości postęp w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline, Embase, Cinahl (od</p>	<p>Włączone badania: 26 badań RCT w tym 2 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): Barst 1996; Simonneau 2002</p> <p>Wnioski: Wpływ ocenianych leków na analizę długookresowego przeżycia w przebiegu PAH pozostaje nieznan. W przyszłych badaniach należy uwzględnić: model badania klinicznego lepiej przedstawiającego korzyści danej terapii, nowe punkty końcowe obrazujące rzeczywistą skuteczność oraz dłuższy okres obserwacji. Minimalna zmiana w 6MWT powinna być jednoznacznie ustalona i funkcjonować jako wskaźnik</p>

Badanie	Metodyka	Wnioski
	stycznia 1985 r. do kwietnia 2009 r.)	<p>skuteczności leczenia w przyszłych badaniach.</p> <p>W przyszłych badaniach klinicznych grupą kontrolną dla badanej nowej terapii powinno być zatwierdzone obecnie stosowane leczenie. W badaniach tych powinno się uwzględnić czas przeżycia całkowitego jako głównie oceniany punkt końcowy.</p> <p>Powinno się także określać etiologię tętniczego nadciśnienia płucnego, by ocenić, w przypadku których podtypów PAH badane leczenie jest skuteczne.</p> <p>Klasyfikacja NYHA nie powinna być kryterium włączenia/wykluczenia z badania.</p> <p>Przyszłe badania RCT powinny uwzględniać zarówno tradycyjne punkty końcowe, jak i techniki obrazowe oraz biomarkery.</p> <p>W przyszłości badania oceniające skuteczność leków w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego powinny oceniać efektywność leczenia oddzielnie w podgrupach chorych z różnymi podtypami PAH.</p> <p>Wykazano statystycznie istotną poprawę wydolności wysiłkowej u chorych leczonych epoprostenolem, analogami prostacyklin, antagonistami receptora endoteliny i fosfodiesterazami typu 5 względem placebo lub kontroli.</p> <p>Wykazano, iż stosowanie wyżej wymienionych leków zmniejsza istotnie statystycznie naczyńowy opór płucny oraz ciśnienie w tętnicy płucnej, jednakże zmniejszenie obu parametrów było niewiele i wynosiło jedynie 6% w stosunku do wartości wyjściowych. Zbiórny efekt działania leków rozszerzających naczynia krwionośne prowadzi do obniżenia śmiertelności.</p>
Ryerson 2010	<p>Cel: Ocena wpływu leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego na śmiertelność oraz dodatkowo na inne punkty końcowe, w tym: duszność, tolerancja na wysiłek, hemodynamika i profil bezpieczeństwa</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline (od 1950 r. do listopada 2009 r.), Embase (od 1980 r. do listopada 2009), Cochrane Library – CENTRAL (do listopada 2009)</p>	<p>Włączone badania: 24 badania RCT w tym 2 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): <i>Barst 1996; Simonneau 2002</i></p> <p>Wnioski: Na podstawie metaanalizy danych wykazano skuteczność prostanoidów, antagonistów receptora endoteliny i inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w terapii PAH. Spośród nich jedynie prostacykliny podawane dożylnie mają udowodniony wpływ na czas przeżycia całkowitego, szczególnie u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym o ciężkim nasileniu. Dla pozostałych leków oraz dla prostacyklin w podaniu innym niż dożylnie nie wykazano poprawy wyników śmiertelności, aczkolwiek osoby z chorobą o ciężkim nasileniu nie zostały do tej pory odpowiednio zbadane. Potrzebne są dodatkowe badania, by określić optymalną dawkę i czas trwania leczenia, która przyniosłaby najlepszy możliwy efekt przy jednoczesnym najmniejszym nakładzie finansowym i najrzadszym występowaniu zdarzeń niepożądanych.</p>
Steele 2010	<p>Cel: Przegląd literatury dotyczącej zmian hemodynamiki sercowo-płucnej podczas terapii PAH. Celem było także przedstawienie nowych danych, dotyczących spodziewanych długoterminowych korzyści z leczenia na podstawie krótkoterminowych zmian hemodynamicznych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline, Embase (od stycznia 1980 r. do maja 2009 r.)</p>	<p>Włączone badania: 10 badań RCT w tym 2 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): <i>Barst 1996; Simonneau 2002</i></p> <p>Wnioski: Zarówno nowe, jak i starsze metody leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wpływają korzystnie na hemodynamikę oraz przeżycie chorych w porównaniu do placebo. Krótkoterminowa poprawa parametrów hemodynamicznych znajduje odzwierciedlenie w dłuższym przeżyciu chorych. Związek pomiędzy poprawą parametrów hemodynamicznych a przeżyciem chorych na tętnicze nadciśnienie płucne wymaga jednak dalszych badań na większą skalę.</p>
Chen 2009	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej epoprostenolu, iloprostu, bozentanu, sitaksentanu i sydenafilu (w mono- lub w politerapii) w leczeniu dorosłych, chorych z PAH, u których leczenie blokerami kanału wapniowego jest niewskazane lub nieefektywne w porównaniu do leczenia wspomagającego (i/lub iloprostu i.v.).</p>	<p>Włączone badania: 20 badań RCT w tym 1 badanie włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC): <i>Barst 1996</i></p> <p>Wnioski: Wg badań RCT przeprowadzonych na chorych z PAH w różnych klasach czynnościowych NYHA/WHO, analizowane technologie medyczne stosowane w zakresie zarejestrowanych dawek w</p>

Badanie	Metodyka	Wnioski
	<p>Ocena efektywności klinicznej wymienionych leków w tętnicznym nadciśnieniu płucnym o różnej etiologii.</p> <p>Ocena możliwości wystąpienia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy skutecznością różnych technologii medycznych (w mono- lub politerapii), jeżeli istnieją badania RCT porównujące bezpośrednio te technologie.</p> <p>Ocena opłacalności wymienionych wyżej leków w leczeniu dorosłych chorych z PAH, u których leczenie blokerami kanału wapniowego jest niewskazane lub nieefektywne w porównaniu do leczenia wspomagającego</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline (od 1950 r. do lutego 2007 r.), Medline In-Process & Other Not-Indexed Citation, Embase (od 1980 r. do lutego 2007), Cochrane Library – CENTRAL (do lutego 2007). Przeszukano także rejestry badań klinicznych: National Research Register (do lutego 2007), Current Controlled Trials and ClinicalTrials.gov (b/d).</p>	<p>połączeniu z leczeniem wspomagającym są skuteczniejsze od leczenia wspomagającego. Obecne dowody nie pozwalają na odpowiednie porównanie analizowanych technologii medycznych przyjmowanych pojedynczo lub w politerapii. Niezależna ocena opłacalności finansowej sugeruje, że bozentan, sitaksentan i sylденаfil mogą być opłacalnymi lekami, a iloprost i epoprostenol nie.</p>
Benedict 2007	<p>Cel: Przegląd dostępnych informacji na temat PAH, w tym patofizjologii, klasyfikacji stopnia nasilenia, aktualnych możliwości terapeutycznych, interakcji między lekami, farmakokinetyki stosowanych leków i opłacalności tych terapii. Podsumowanie wyników badań klinicznych oceniających dostępne opcje terapeutyczne, opracowanie algorytmu leczenia oraz wytycznych postępowania w PAH.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline (w maju 2007 r.)</p>	<p>Włączone badania: Nie podano liczby włączonych badań do przeglądu. W rozdziale dotyczącym EPR i TRE opisano 4 badania RCT w tym 2 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): Barst 1996; Simonneau 2002</p> <p>Wnioski: Doustne terapie blokerami kanałów wapniowych mogą być skuteczne u chorych z PAH o ostrym przebiegu odpowiadających na leczenie lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Chorzy z PAH o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu są efektywnie leczeni za pomocą bozentanu i syldenafilu, podczas gdy wlewy prostacyklin (epoprostenolu i treprostynilu) wydają się efektywne w leczeniu PAH o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Środki podawane alternatywnymi drogami (m.in. iloprost inh.) mogą być korzystne jako leki wspomagające terapię. Niezbędne są kolejne badania skupiające się na długoterminowych efektach obecnie dostępnych leków i terapii skojarzonej.</p>
Hackman 2006	<p>Cel: Przegląd aktualnej farmakoterapii IPAH.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline, rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov, strona internetowa FDA (od stycznia 1981 r. do września 2005 r.),</p>	<p>Włączone badania: 75 publikacji, w tym: 56 badań, 5 artykułów przeglądowych, 4 opisy przypadku, 3 stanowiska specjalistów, 4 ulotki informacyjne, 1 raport, 1 artykuł wstępny oraz 1 list; 2 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): Barst 1996; Simonneau 2002</p> <p>Wnioski: Epoprostenol lub bozentan powinny być rozważone jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na IPAH klasy III i prawdopodobnie klasy II NYHA, u których nie można stosować blokerów kanału wapniowego. Badania wykazały, że epoprostenol przynosi długoterminowe korzyści w stosunku do wydolności wysiłkowej, parametrów hemodynamicznych i czasu przeżycia. Wskazano, iż epoprostenol i.v i bozentan p.o. są skuteczniejsze w leczeniu PAH w stosunku do iloprostu inh., treprostynilu s.c., syldenafilu czy beraprostu p.o. Zaleca się terapię epoprostenolem u chorych na IPAH klasy IV NYHA po niepowodzeniu terapii blokerami kanałów wapniowych. Alternatywną II linią leczenia chorych jest bozentan, treprostynil s.c., iloprost inh. i syldenafil</p>
Paramothoyan 2005	<p>Cel: Ocena skuteczności prostacyklin lub jednego z ich analogów w leczeniu IPAH lub PAH związanym z kolagenozami (zwłaszcza miażdżycą lub Zespołem CREST)</p>	<p>Włączone badania: 9 badań RCT w tym 2 badania włączone do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC lub TRE+BSC vs BSC): Barst 1996; Simonneau 2002.</p> <p>Wnioski: Istnieją dowody na to, że prostacyklina i.v. w skojarzeniu z terapią konwencjonalną w zakresie</p>

Badanie	Metodyka	Wnioski
	<p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline, Embase, Cochrane Library</p>	<p>tolerowanych dawek wykazuje pewne korzyści krótkoterminowe (do 12 tygodni leczenia) w odniesieniu do wydolności wysiłkowej, klasyfikacji NYHA i hemodynamiki sercowo-płucnej. Istnieją też dowody na to, że chorzy z PAH o ciężkim nasileniu wg NYHA lepiej odpowiadają na leczenie.</p>
<p>Herner 1999</p>	<p>Cel: Podsumowanie dostępnych informacji dotyczących epidemiologii, patofizjologii i obecnie stosowanego leczenia w IPAH i podsumowanie dostępnych badań klinicznych dotyczących EPR w terapii IPAH</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania: Medline (od stycznia 1966 r. do sierpnia 1998 r.)</p>	<p>Włączone badania: Nie podano liczby włączonych badań do przeglądu. Najprawdopodobniej analizowano 9 badań (5 randomizowanych, 2 bez grupy kontrolnej, 1 seria przypadków i 1 opis przypadku; 1 badanie włączono do niniejszej analizy (EPR+BSC vs BSC): Barst 1996.</p> <p>Wnioski: Wykazano poprawę wydolności wysiłkowej, jakości życia oraz parametrów hemodynamicznych u chorych z IPAH o ciężkim nasileniu leczonych epoprostenolem podawanym w ciągłej infuzji dożylniej. Terapia tym lekiem wymaga edukacji chorego i ciągłego monitorowania jego stanu, ale prawdopodobieństwo poprawy przeżycia, jakości życia przewyższa ryzyko i niewygodę tej terapii. Leczenie epoprostenolem może być skuteczną metodą zwiększającą czas przeżycia, jak również opóźniającą konieczność przeszczepienia płuc u chorych z IPAH o ciężkim nasileniu czekających na odpowiedniego dawcę.</p>

3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.

Celem przeglądu systematycznego wnioskodawcy było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem, a w przypadku braku badań dla wybranego komparatora badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem.

3.2.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- Cochrane Library,
- EMBASE (przez Ovid),
- CRD (Center for Reviews and Dissemination)
- National Institutes of Health
- Current Controlled Trial Register

Przeszukano także strony internetowe European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w celu odnalezienia doniesień związanych z bezpieczeństwem stosowania leku.

W ramach przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania kontrolnego i aktualizującego (21.10.2014 r) nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji które powinny zostać włączone do przeglądu wnioskodawcy.

3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (1. klasa kliniczna), których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej według WHO	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na inne nadciśnienie niż wskazano powyżej	Brak uwag
Interwencja	Epoprostenol podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawce określonej podczas krótkotrwałego podawania leku (zgodnie z ChPL Veletri®);	Inna niż w kryteriach włączenia	Dawkowanie zgodne z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Treprostinil podawany podskórnym lub dożylnym w dawce ustalonej indywidualnie dla każdego chorego (zgodnie z ChPL Remodulin®); • Dowolny w przypadku braku badań randomizowanych porównujących bezpośrednio epoprostenol z treprostinilem, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego 	Inny niż w kryteriach włączenia (nie dotyczy w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego)	Brak uwag
Punkty końcowe*	Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń;	Nie dotyczy	Brak uwag
Typ badań	<p><u>Badania dla bezpośredniego porównania interwencji względem komparatora:</u> badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), publikacje uwzględniające co najmniej 10 chorych w grupie.</p> <p><u>Do porównania pośredniego przez wspólną referencje (w przypadku braku badań umożliwiających bezpośrednie porównanie):</u> badania randomizowane; publikacje uwzględniające co najmniej 10 chorych</p>	Opracowania wtórne; opisy przypadków, badania jednoramienne, także jednoramienne stanowiące przedłużenie badania z grupą kontrolną.	Brak uwag

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	w grupie.		
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Brak uwag
Poszerzona analiza bezpieczeństwa			
Kryteria włączenia**	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja: dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne (1. klasa kliniczna), których zaklasyfikowano do III-IV klasy czynnościowej według WHO; • Interwencja: epoprostenol podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawce określonej podczas krótkotrwałego podawania leku (zgodnie z ChPL Veletri®); • Punkty końcowe: profil bezpieczeństwa; • Metodyka: publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; 		

* Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

** W celu identyfikacji publikacji do dodatkowej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia i wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego

3.2.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania, nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących epoprostenol względem treprostynilu. Odnaleziono natomiast badanie mające na celu wykazanie braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie leków zawierających epoprostenol: Veletri i Flolan (publikacja *Chin 2014*) a także badanie potencjalnie umożliwiające pośrednie porównanie epoprostenolu względem treprostynilu – EPR + BSC vs BSC (*Barst 1996*). W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie epoprostenolu z treprostynilem przez wspólny komparator BSC.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania do analizy włączono 2 badania eksperymentalne, porównujące TRE + BSC vs BSC (*Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*). Badanie *Hiremath 2010* zostało włączone do głównej analizy jako porównanie pośrednie z badaniem *Barst 1996*, natomiast badanie *Simonneau 2002* zostało włączone jedynie do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono ponadto następujące publikacje: badanie obserwacyjne (publikacja *López-Medrano 2012*), wieloośrodkowy rejestr (publikacja *Kitterman 2012*), w których przedstawiono porównanie bezpośrednie częstości występowania zakażeń po zastosowaniu epoprostenolu i treprostynilu. Uzupełnienie danych w ocenie bezpieczeństwa stanowi dokument FDA 2012, ChPL Veletri i Remodulin także okresowy raport PBRER.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																												
Porównanie bezpośrednie EPR (Veletri) vs EPR (Flolan)																																																
<p>Chin 2014</p> <p>Źródło finansowania: Actelion Pharmaceuticals</p>	<p>Typ badania: badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych poddano randomizacji za pomocą WebEZTM (baza internetowa firmy Almac) przypisująca każdemu choremu odpowiedni numer, a następnie przypisująca ich do grup w stosunku 2:1 (Veletri vs Flolan)</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 3 chorych (10%) z powodu zgonu: 2 w trakcie 28 dni leczenia, 1 w 30 dniowym okresie obserwacyjnym, wszyscy utraceni chorzy przyjmowali Veletri.</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie (dla oceny skuteczności), b/d (dla oceny bezpieczeństwa)</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Liczba ośrodków: 7 (USA);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: eksploracyjna analiza danych (brak określonych wcześniej oczekiwań odnośnie natury relacji).</p>	<p>Grupa badana (EPR - Veletri)</p> <p>Dawkowanie: początkowa dawka leku wynosiła 2 ng/kg/min., dawkę zwiększano zgodnie z zaleceniami lekarza.</p> <p>Mediana (zakres) dawki stosowanego Veletri® w czasie wypisu ze szpitala wynosiła 4,0 ng/kg/min. (2,0-6,6 ng/kg/min.) oraz 9,2 ng/kg/min. (8,0-15,0 ng/kg/min., N=18) w 28. dniu badania (średnia 10,6, SD=2,5 ng/kg/min.).</p> <p>Droga podania: lek podawany chorym za pomocą tunelowego cewnika umieszczonego w żyłę centralnej lub obwodowo za pomocą centralnego cewnika.</p> <p>Czas trwania interwencji: lek podawano w szpitalu przez pierwsze 3 do 9 dni (mediana 4 dni), następnie chory kontynuował leczenie w domu do 28. dnia badania.</p> <p>Okres obserwacji: 28 dni leczenia, następnie 30 dni obserwacji dla profilu bezpieczeństwa;</p> <p>Grupa kontrolna (EPR - Flolan)</p> <p>Lek podawano i dawkowano w analogiczny sposób jak w przypadku Veletri®.</p> <p>Mediana (zakres) dawki stosowanego Flolan® w czasie wypisu ze szpitala wynosiła 3,5 ng/kg/min. (2,0-7,6 ng/kg/min.) oraz 9,7 ng/kg/min. (6,0-14,0 ng/kg/min.) w 28. dniu badania (średnia 9,5, SD=2,8 ng/kg/min.).</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana (EPR – Veletri)</th> <th>Grupa kontrolna (EPR – Flolan)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>6 (30,0)</td> <td>0 (0,0)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, mediana (zakres) [lata]</td> <td>37,5 (18-70)</td> <td>41,5 (24-4)</td> </tr> <tr> <td>Masa ciała, mediana (zakres) [kg]</td> <td>74,1 (53,7-110,7)</td> <td>74,2 (57,6-104,5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Klasyfikacja NYHA, n (%)</td> <td>III</td> <td>17 (85,0)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>3 (15,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Etiologia, n (%)</td> <td>IPAH</td> <td>14 (70,0)</td> </tr> <tr> <td>HPAH</td> <td>1 (5,0)</td> </tr> <tr> <td>PAH-CTD</td> <td>4 (20,0)</td> </tr> <tr> <td>PAH-DT</td> <td>1 (5,0)</td> </tr> <tr> <td>6MWT, mediana (zakres) [m]</td> <td>306 (45-465)</td> <td>303 (25-413)</td> </tr> <tr> <td>ScVO₂, mediana (zakres) [%]</td> <td>62 (52-78)</td> <td>62 (41-65)</td> </tr> <tr> <td>Tętno, mediana (zakres) [uderzenia/min.]</td> <td>83 (61; 104)</td> <td>78 (60; 105)</td> </tr> <tr> <td>Ogólnoustrojowe SBP, mediana (zakres) [mmHg]</td> <td>107 (81; 138)</td> <td>107 (79; 142)</td> </tr> <tr> <td>Ogólnoustrojowe DBP, mediana (zakres) [mmHg]</td> <td>62 (44; 98)</td> <td>68 (58; 99)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 65 lat; chorzy grupy I PAH wg WHO, czyli: IPAH, HPAH, PAH-CTD, PAH-DT; chorzy w III/IV klasie NYHA; brak wcześniejszego leczenia i.v. analogami prostacyklin; chorzy wymagający leczenia prostanoidami; dozwolone przyjmowanie: bosentanu, ambrisentanu, sildenafilu lub tadalafilu pod warunkiem, że nie wystąpiły zmiany w stosowanych 	Parametr	Grupa badana (EPR – Veletri)	Grupa kontrolna (EPR – Flolan)	Liczba chorych	20	10	Mężczyźni, n (%)	6 (30,0)	0 (0,0)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	37,5 (18-70)	41,5 (24-4)	Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	74,1 (53,7-110,7)	74,2 (57,6-104,5)	Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	17 (85,0)	IV	3 (15,0)	Etiologia, n (%)	IPAH	14 (70,0)	HPAH	1 (5,0)	PAH-CTD	4 (20,0)	PAH-DT	1 (5,0)	6MWT, mediana (zakres) [m]	306 (45-465)	303 (25-413)	ScVO₂, mediana (zakres) [%]	62 (52-78)	62 (41-65)	Tętno, mediana (zakres) [uderzenia/min.]	83 (61; 104)	78 (60; 105)	Ogólnoustrojowe SBP, mediana (zakres) [mmHg]	107 (81; 138)	107 (79; 142)	Ogólnoustrojowe DBP, mediana (zakres) [mmHg]	62 (44; 98)	68 (58; 99)	<ul style="list-style-type: none"> zgon; ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA; 6MWT; ocena ScvO₂; stężenie metabolitów leku w osoczu; ocena tętna; ocena ogólnoustrojowego SBP; ocena ogólnoustrojowego DBP; ocena masy ciała; profil bezpieczeństwa.
	Parametr	Grupa badana (EPR – Veletri)	Grupa kontrolna (EPR – Flolan)																																													
	Liczba chorych	20	10																																													
	Mężczyźni, n (%)	6 (30,0)	0 (0,0)																																													
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	37,5 (18-70)	41,5 (24-4)																																													
	Masa ciała, mediana (zakres) [kg]	74,1 (53,7-110,7)	74,2 (57,6-104,5)																																													
	Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	17 (85,0)																																													
		IV	3 (15,0)																																													
	Etiologia, n (%)	IPAH	14 (70,0)																																													
		HPAH	1 (5,0)																																													
		PAH-CTD	4 (20,0)																																													
		PAH-DT	1 (5,0)																																													
	6MWT, mediana (zakres) [m]	306 (45-465)	303 (25-413)																																													
ScVO₂, mediana (zakres) [%]	62 (52-78)	62 (41-65)																																														
Tętno, mediana (zakres) [uderzenia/min.]	83 (61; 104)	78 (60; 105)																																														
Ogólnoustrojowe SBP, mediana (zakres) [mmHg]	107 (81; 138)	107 (79; 142)																																														
Ogólnoustrojowe DBP, mediana (zakres) [mmHg]	62 (44; 98)	68 (58; 99)																																														

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																									
			<p>lekach w ostatnich 90 dniach oraz, że nie nastąpiła zmiana w ich dawkowaniu w ostatnich 30 dniach;</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie prostacyklin drogą inhalacyjną było dozwolone pod warunkiem zakończenia terapii tydzień przed fazą przesiewową badania. <p>Od kobiet w wieku rozrodczym wymagano stosowania skutecznych metod antykoncepcji. Do badania dopuszczono 7 osób, mimo braku spełnienia przez nich kryteriów włączenia (2 chorych powyżej 65 lat oraz 5 chorych, którzy kontynuowali przyjmowanie prostacyklin drogą inhalacyjną do czasu wizyty przesiewowej).</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba żylna-okluzyjna płuc; udar naczyniowy mózgu w okresie ostatnich 6 mies. od wizyty przesiewowej; przebyty zawał mięśnia sercowego; przebyta choroba lewej części serca; frakcja wyrzutowa lewej komory <40%; kardiomiopatia restrykcyjna/ograniczająca; tętno >120 uderzeń/min.; zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca; niestabilna dławica piersiowa; przewlekłe krwawienia; ciąża; kamienie piersią; nadwrażliwość na epoprostenol lub substancje pomocnicze; przewidywana długość życia <12 mies.(z przyczyn innych niż PAH); chorzy wymagający przyjęcia leków inotropowych; nagle przypadki wymagające przyjęcia epoprostenolu. 																										
Porównanie pośrednie EPR vs TRE																													
<p>Barst 1996</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Burroughs Wellcome, Research Triangle Park;</p>	<p>Typ badania: badanie prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja generowana komputerowo ze stratyfikacją wg klasyfikacji NYHA, ośrodka badawczego oraz zużycia leków rozszerzających naczynia na początku badania;</p>	<p>Grupa badana (EPR+BSC)</p> <p>Dawkowanie: Epoprostenol - krótkotrwałe dostosowanie dawki: Dawka początkowa wynosiła 2 ng/kg/min., którą zwiększano o 2 ng/kg/min. co 15 minut. Wlew został przerywany, gdy wystąpił co najmniej 1 z następujących objawów pogorszenia stanu klinicznego lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych (spadek ogólnoustrojowego ciśnienia tętniczego o ponad 40%, wzrost tętna o ponad 40%, objawy lub oznaki uznane za</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana (EPR+BSC)</th> <th>Grupa kontrolna (BSC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>41</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>10 (24,4)</td> <td>12 (30,0)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>40 (19,21)</td> <td>40(12,65)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Etiologia, n (%)</td> <td>IPAH</td> <td>41 (100,0)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>40 (100,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Klasyfikacja NYHA, n (%)</td> <td>III</td> <td>31 (75,6)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>10 (24,4)</td> </tr> <tr> <td>6MWT, średnia (SD) [m]</td> <td>316</td> <td>272</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)	Liczba chorych	41	40	Mężczyźni, n (%)	10 (24,4)	12 (30,0)	Wiek, średnia (SD) [lata]	40 (19,21)	40(12,65)	Etiologia, n (%)	IPAH	41 (100,0)		40 (100,0)	Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	31 (75,6)	IV	10 (24,4)	6MWT, średnia (SD) [m]	316	272	<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6MWT; częstość występowania zgonów; częstości występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA; profil bezpieczeństwa (uwzględniono w analizie)
Parametr	Grupa badana (EPR+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)																											
Liczba chorych	41	40																											
Mężczyźni, n (%)	10 (24,4)	12 (30,0)																											
Wiek, średnia (SD) [lata]	40 (19,21)	40(12,65)																											
Etiologia, n (%)	IPAH	41 (100,0)																											
		40 (100,0)																											
Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	31 (75,6)																											
	IV	10 (24,4)																											
6MWT, średnia (SD) [m]	316	272																											

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja			Punkty końcowe																				
	<p>Zaślepienie: tak, pojedyncze (zaślepienie osoby oceniające wyniki);</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie, podano jedynie informację, że osoby oceniające wyniki testu sprawnościowego i jakości życia nie były świadome przydziału chorych do grup;</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>wystarczające, aby przerwać wykonywanie wlewu, takie jak: nudności, wymioty, ból głowy o ciężkim nasileniu, uczucie zawrotu głowy, lęk lub niepokój ruchowy o ciężkim nasileniu). Następnie, wlew zredukowano kolejno o 2 ng/kg/min.</p> <p>Długotrwała ciągła infuzja: Infuzję rozpoczęto od dawki mniejszej o 4 ng/kg/min. od maksymalnej tolerowanej dawki podczas wlewu krótkotrwałego. Następnie dawki EPR były dostosowywane na podstawie objawów pogorszenia stanu klinicznego lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Terapia konwencjonalna - doustnie leki przeciwzakrzepowe (wszyscy chorzy oprócz 1 osoby), chorzy prawdopodobnie kontynuowali także leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki rozszerzające naczynia, leki moczopędne, glikozydy nasercowe i tlenoterapia. Terapia konwencjonalna była modyfikowana w oparciu o ocenę kliniczną chorych.</p> <p>Droga podania: Epoprostenol (Flolan) podawany za pomocą wlewów ciągłych do żyły szyjnej lub podobojczykowej przy użyciu pompy. Terapia konwencjonalna - doustne leki przeciwzakrzepowe</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>Grupa kontrolna (BSC) Terapia konwencjonalna – analogicznie, jak w grupie badanej</p>		(115,26)	(145,46)	<p>dotychczasowej).</p> <p>Nieuwzględnione w analizie z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego – brak wspólnych punktów końcowych z punktami w badaniu porównującym TRE vs BSC lub wspólne punkty końcowe przedstawione w sposób uniemożliwiający porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; • ocena jakości życia chorego za pomocą Kwestionariusza Przewlekłych Chorób Serca, kwestionariusza 																				
<p>Hiremath 2010</p> <p>Źródło finansowania: United Therapeutics Corp., American Heart Association</p>	<p>Typ badania: badanie prospektywne, randomizowane (2:1), wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie</p> <p>Opis metody randomizacji: brak</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, treprostynil lub placebo były podawane w oznakowanych fiolkach do infuzji po rozcieńczeniu w sterylnym roztworze soli fizjologicznej, które umożliwiały zaślepienie próby</p>	<p>Grupa badana (TRE+BSC):</p> <p>Dawkowanie: dożylny ciągły wlew treprostynilu (1 mg/ml). Dawka początkowa: 4 ng/kg/min., w pierwszym tygodniu dawkę zwiększono do 8-14 ng/kg/min. Po pierwszym tyg. maksymalna, dopuszczalna dawka leku wynosiła 100 ng/kg/min.). Średnia dawka pod koniec badania wynosiła 72 (SE=4) ng/kg/min.</p> <p>BSC – chorzy prawdopodobnie kontynuowali leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen, leki rozszerzające naczynia, antybiotyki</p> <p>Droga podania: Treprostynil - dożylny ciągły wlew,</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana (TRE+BSC)</th> <th>Grupa kontrolna (BSC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>30</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>11 (36,7)</td> <td>6 (42,9)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (zakres) [lata]</td> <td>30,0 (16; 66)</td> <td>36,0 (20; 65)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Etiologia, n (%)</td> <td>IPAH/HPAH</td> <td>29 (96,7)</td> </tr> <tr> <td>Kolagenowa choroba naczyń</td> <td>1 (3,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Klasyfikacja NYHA, n (%)</td> <td>III</td> <td>2 (96,7)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>1 (3,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)	Liczba chorych	30	14	Mężczyźni, n (%)	11 (36,7)	6 (42,9)	Wiek, średnia (zakres) [lata]	30,0 (16; 66)	36,0 (20; 65)	Etiologia, n (%)	IPAH/HPAH	29 (96,7)	Kolagenowa choroba naczyń	1 (3,3)	Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	2 (96,7)	IV	1 (3,3)	<p>Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy</p> <p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT po 12 tygodniach; • częstość występowania zgonów; • częstości występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA; • profil bezpieczeństwa (uwzględniono w analizie dodatkowej). <p>Nieuwzględnione w analizie z powodu braku</p>
Parametr	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (BSC)																								
Liczba chorych	30	14																								
Mężczyźni, n (%)	11 (36,7)	6 (42,9)																								
Wiek, średnia (zakres) [lata]	30,0 (16; 66)	36,0 (20; 65)																								
Etiologia, n (%)	IPAH/HPAH	29 (96,7)																								
	Kolagenowa choroba naczyń	1 (3,3)																								
Klasyfikacja NYHA, n (%)	III	2 (96,7)																								
	IV	1 (3,3)																								

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																									
	<p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: 14 (Indie)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>BSC - leki doustne</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>Grupa kontrolna (BSC)</p> <p>Chorzy otrzymywali dożylnie wlewy placebo w objętości analogicznej do grupy badanej, w pierwszym tygodniu dawkę zwiększano do 6-10 ng/kg/min. Średnia dawka pod koniec badania wynosiła 80 (SE=4) ng/kg/min.</p> <p>BSC – chorzy prawdopodobnie kontynuowali leczenie stosowane podczas włączenia do badania: leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen, leki rozszerzające naczynia, antybiotyki</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z IPAH lub PAH związane z wirusem HIV lub związane z kolagenozami; • średnie ciśnienie w tętnicy płucnej powyżej 35 mm Hg; • średnie ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych poniżej 16 mm Hg; • średni opór naczyniowy płucny powyżej 5 mm Hg//min.; • wiek od 16 do 75 lat; • stabilny stan sprawności (klasa III/IV wg NYHA), przy przyjmowaniu terapii konwencjonalnej (leki przeciwzakrzepowe, moczopędne, digoksyna, tlen); • 6MWT 50-325 m.; <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>	<p>możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego – brak wspólnych punktów końcowych z punktami w badaniu porównującym EPR vs BSC lub wspólne punkty końcowe przedstawione w sposób uniemożliwiający porównanie pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego; • ocena jakości życia chorego za pomocą oceny stopnia duszności i zmęczenia (DFI)** oraz skali Borga; • 6MWT po 1, 4, 8 tygodniach; • czas do pogorszenia się stanu klinicznego; • stężenia biomarkerów. 																									
Porównanie TRE + BSC vs PLC + BSC - dodatkowa analiza bezpieczeństwa																													
<p>Simonneau 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park w Północnej Karolinie;</p>	<p>Typ badania: badanie prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja (TRE+BSC vs PLC+BSC) przy zastosowaniu losowo permutowanych bloków ze stratyfikacją wg wydolności wysiłkowej na początku badania i etiologii PAH</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Opis metody zaślepienia: nie; pomiar 6MWT był przeprowadzony przez zaślepionych badaczy, którzy nie byli zaangażowani w codzienną</p>	<p>Grupa badana (TRE+BSC):</p> <p>Dawkowanie: Treprostinil - dawka początkowa ciągłej infuzji: 1,25 ng/kg/min. Podczas 12 tyg. badania dawkę zwiększano do momentu, w którym poprawiały się oznaki i objawy nadciśnienia płucnego przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Maksymalna dopuszczalna dawka w 12. tyg. wynosiła 22,5 ng/kg/min. Dawka była ustalana na podstawie równoważnego efektu hemodynamicznego w płucach, który można osiągnąć stosując prostacykliny. Pod koniec 12-tygodniowego badania średnia dawka TRE wynosiła 9,3 ng/kg/min.</p> <p>Terapia konwencjonalna (zoptymalizowana co najmniej na miesiąc przed rozpoczęciem badania) mogła zawierać: doustne leki rozszerzające naczynia krwionośne, doustne leki</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana (TRE+BSC)</th> <th>Grupa kontrolna (PLC+BSC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>233</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>36 (15,5)</td> <td>51 (21,6)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (n/o**) [lata]</td> <td>44,6 (1,0)</td> <td>44,4 (0,9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Etiologia, n (%)</td> <td>IPAH</td> <td>134 (57,5)</td> </tr> <tr> <td>PAH związany z chorobą tkanki łącznej</td> <td>41 (17,6)</td> </tr> <tr> <td>PAH związany z wrodzonym zespoleniem systemowo-płucnym</td> <td>58 (24,9)</td> </tr> <tr> <td>Klasyfikacja</td> <td>II</td> <td>25 (10,7)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>28 (11,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Liczba chorych	233	236	Mężczyźni, n (%)	36 (15,5)	51 (21,6)	Wiek, średnia (n/o**) [lata]	44,6 (1,0)	44,4 (0,9)	Etiologia, n (%)	IPAH	134 (57,5)	PAH związany z chorobą tkanki łącznej	41 (17,6)	PAH związany z wrodzonym zespoleniem systemowo-płucnym	58 (24,9)	Klasyfikacja	II	25 (10,7)			28 (11,9)	<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (uwzględniony jedynie w dodatkowej analizie bezpieczeństwa). <p>Nieuwzględnione w analizie z powodu heterogeniczności względem badania <i>Barst 1996</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT; • częstość występowania zgonów; • parametry hemodynamiki serca i płuc; • 16-punktowa skala objawów nadciśnienia tętniczego; • ocena duszności i
Parametr	Grupa badana (TRE+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)																											
Liczba chorych	233	236																											
Mężczyźni, n (%)	36 (15,5)	51 (21,6)																											
Wiek, średnia (n/o**) [lata]	44,6 (1,0)	44,4 (0,9)																											
Etiologia, n (%)	IPAH	134 (57,5)																											
	PAH związany z chorobą tkanki łącznej	41 (17,6)																											
	PAH związany z wrodzonym zespoleniem systemowo-płucnym	58 (24,9)																											
Klasyfikacja	II	25 (10,7)																											
		28 (11,9)																											

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe								
	<p>opiekę nad chorymi</p> <p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: 40 (24 w Północnej Ameryce: Kanada, Meksyk, USA; 16 w innych krajach: Australia, Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Polska, Hiszpania, Wlk. Brytania)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>przeciwwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksyna</p> <p>Droga podania: Treprostinil (Remodulin) był podawany za pomocą pompy mikroinfuzyjnej działającej pod nadciśnieniem. Cewnik umieszczano w tkance podskórnej jamy brzusznej chorego.</p> <p>Terapia konwencjonalna - leki doustne</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni;</p> <p>Grupa kontrolna (PLC+BSC):</p> <p>Placebo podawane w analogiczny sposób i analogicznej dawce jak w grupie badanej. Pod koniec 12-tygodniowego badania średnia dawka PLC wynosiła 19,1 ng/kg/min.</p> <p>Terapia konwencjonalna – analogicznie, jak w grupie badanej.</p>	<table border="1" data-bbox="1200 284 1877 336"> <thead> <tr> <th data-bbox="1200 284 1352 336">NYHA, n (%)</th> <th data-bbox="1352 284 1547 308">III</th> <th data-bbox="1547 284 1727 308">190 (81,5)</th> <th data-bbox="1727 284 1877 308">192 (81,4)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1200 308 1352 336"></th> <th data-bbox="1352 308 1547 336">IV</th> <th data-bbox="1547 308 1727 336">18 (7,7)</th> <th data-bbox="1727 308 1877 336">16 (6,8)</th> </tr> </thead> </table> <p>Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul data-bbox="1200 437 1877 691" style="list-style-type: none"> • IPAH lub PAH związany z chorobami tkanki łącznej lub związany z wrodzonym zespołem systemowo-płucnym; • wiek 8-75 lat; • II-IV klasa NYHA; • znaczące nadciśnienie płucne, tj. średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku min. 25 mm Hg, średnie ciśnienie zaklinowania w tętniczkach płucnych maks. 15 mm Hg oraz opór naczyniowy płucny powyżej 3 mm Hg/l/min.; • wykluczenie choroby zakrzepowo-zatorowej przy użyciu scyntygrafii perfuzyjnej i wentylacyjnej lub angiografii płuc. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul data-bbox="1200 743 1877 1166" style="list-style-type: none"> • znaczące miąższowe zapalenie płuc wykazane za pomocą badań czynnościowych płuc lub tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości; • nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym lub wirusem HIV; • niekontrolowany bezdech senny; • choroba lewej części serca w wywiadzie; • inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym, np. niedokrwistość sierpowata, schistosomatoza; • wydolność wysiłkowa na początku badania poniżej 50 m lub powyżej 450 m w badaniu 6MWT; • stosowanie dodatkowo nowego rodzaju przewlekłej terapii nadciśnienia płucnego w czasie ostatniego miesiąca; • przerwanie przyjmowania jakiegokolwiek leku w ciągu ostatniego tygodnia (z wyjątkiem antykoagulantów); • przyjmowanie pochodnych prostaglandyny w czasie ostatnich 30 dni. 	NYHA, n (%)	III	190 (81,5)	192 (81,4)		IV	18 (7,7)	16 (6,8)	<p>zmęczenia;</p> <ul data-bbox="1888 312 2177 635" style="list-style-type: none"> • pogorszenie stanu klinicznego; • skala duszności Borga (stosowana tuż po 6MWT); • ocena jakości życia chorego za pomocą kwestionariusza MLHFQ; • częstość występowania przeszczepów płuc; • przerwanie leczenia ze względu na pogorszenie zdrowia.
NYHA, n (%)	III	190 (81,5)	192 (81,4)									
	IV	18 (7,7)	16 (6,8)									
Porównanie bezpośrednie EPR vs TRE - dodatkowa analiza bezpieczeństwa												

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe																															
<p>Rejestr REVEAL (publikacja Kitterman 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Actelion Pharmaceutical US</p>	<p>Typ badania: rejestr wielośrodkowy zbierający dane o chorych z PAH</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: **; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC</p> <p>Liczba ośrodków: 55</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: b/d</p>	<p>Grupa badana: EPR chorzy przyjmowali dożylnie epoprostenol (Flolan lub Veletri) - dostępny przez ostatnie 6 miesięcy badania)</p> <p>Grupa kontrolna: TRE chorzy przyjmowali dożylnie treprostinil (Remodulin)</p> <p>Część chorych przyjmowało badane leki jeszcze przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej 5 lat (dla wszystkich chorych włączonych do rejestru);</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Chorzy przyjmujący EPR lub TRE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych leczonych prostanoidami (i.v).</td> <td>1146</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>48 (16)</td> </tr> <tr> <td>Dzieci, n (%)</td> <td>83 (7,2)</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>241 (21,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Klasyfikacja NYHA, n (%)</td> <td>I</td> <td>65 (6,2)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>318 (30,3)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>542 (51,7)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>123 (11,7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Etiologia, n (%)</td> <td>IPAH</td> <td>585 (51,0)</td> </tr> <tr> <td>HPAH</td> <td>50 (4,4)</td> </tr> <tr> <td>PAH-DT</td> <td>61 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>PAH w przebiegu innych chorób</td> <td>445</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Choroba żylna-okluzyjna płuc</td> <td>2 (2,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy</p> <p>Kryteria włączenia: chorzy z PAH, u których leczenie dożylnie prostanoidami trwało co najmniej 1 osobodzień od włączenia do badania do 20 września 2010 roku.</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>		Parametr	Chorzy przyjmujący EPR lub TRE	Liczba chorych leczonych prostanoidami (i.v).	1146	Wiek, średnia (SD) [lata]	48 (16)	Dzieci, n (%)	83 (7,2)	Mężczyźni, n (%)	241 (21,0)	Klasyfikacja NYHA, n (%)	I	65 (6,2)	II	318 (30,3)	III	542 (51,7)	IV	123 (11,7)	Etiologia, n (%)	IPAH	585 (51,0)	HPAH	50 (4,4)	PAH-DT	61 (5,3)	PAH w przebiegu innych chorób	445		Choroba żylna-okluzyjna płuc	2 (2,0)	<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa: częstość zakażeń krwi (porównanie między EPR vs TRE), także z wyszczególnieniem zakażeń poszczególnymi m kroorganizmami; <p>Nieuwzględnione w analizie (porównanie inne niż EPR vs TRE, np. występowanie zakażeń vs brak zakażeń):</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa: częstość zakażeń krwi; odsetek chorych, hospitalizowanych z powodu zakażeń krwi; odsetek zakażeń krwi, które doprowadziły do przerwania przyjmowania prostanoidów dożylnie; czas przeżycia całkowitego (OS).
Parametr	Chorzy przyjmujący EPR lub TRE																																			
Liczba chorych leczonych prostanoidami (i.v).	1146																																			
Wiek, średnia (SD) [lata]	48 (16)																																			
Dzieci, n (%)	83 (7,2)																																			
Mężczyźni, n (%)	241 (21,0)																																			
Klasyfikacja NYHA, n (%)	I	65 (6,2)																																		
	II	318 (30,3)																																		
	III	542 (51,7)																																		
	IV	123 (11,7)																																		
Etiologia, n (%)	IPAH	585 (51,0)																																		
	HPAH	50 (4,4)																																		
	PAH-DT	61 (5,3)																																		
	PAH w przebiegu innych chorób	445																																		
	Choroba żylna-okluzyjna płuc	2 (2,0)																																		
<p>López-Medrano 2012</p> <p><u>Źródło finansowania</u></p> <p>Mutua Madrileña Foundation, the Carlos III Health Institute</p>	<p>Typ badania: badanie retrospektywne, kohortowe, dwuramienne, jednośrodkowe</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ***; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIID</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Hiszpania)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority</p>	<p>Grupa badana (EPR): Epoprostenol podawany w ciągłym wlewie dożylnym</p> <p>Grupa kontrolna (TRE) Treprostinil podawany w ciągłym wlewie dożylnym</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu leczenia wyniosła 950 dni (IQR: 321; 1890,5) w grupie EPR oraz 283,5 (IQR: 91,5-947,5) w grupie TRE; 64 453 dni – suma dni w jakich każdy z chorych został poddany leczeniu (59 124 dni podgrupa otrzymująca epoprostenol, 5 329 dni podgrupa otrzymująca treprostinil)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Grupa badana EPR</th> <th>Grupa kontrolna TRE*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>45</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>44,6 (13,6)</td> <td>48,9 (11,9)</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>11 (24,4)</td> <td>1 (10,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Klasyfikacja NYHA, n (%)</td> <td>II</td> <td>5 (11,1)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>31 (68,9)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>9 (20,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Etiologia, n (%)</td> <td>IPAH</td> <td>29 (64,4)</td> </tr> <tr> <td>PAH-CTD</td> <td>12 (26,7)</td> </tr> <tr> <td>PAH-DT</td> <td>4 (8,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* w tym 2 osoby, które jednocześnie przyjmowały także epoprostenol Pozostałe dane demograficzne populacji dostępne są w analizie klinicznej Wnioskodawcy</p>		Parametr	Grupa badana EPR	Grupa kontrolna TRE*	Liczba chorych	45	10	Wiek, średnia (SD) [lata]	44,6 (13,6)	48,9 (11,9)	Mężczyźni, n (%)	11 (24,4)	1 (10,0)	Klasyfikacja NYHA, n (%)	II	5 (11,1)	III	31 (68,9)	IV	9 (20,0)	Etiologia, n (%)	IPAH	29 (64,4)	PAH-CTD	12 (26,7)	PAH-DT	4 (8,9)	<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> częstość zakażeń krwi, w tym odcewnikowych zakażeń krwi, także z wyszczególnieniem zakażeń poszczególnymi mikroorganizmami; <p>Nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zgonów (w publikacji nie wyszczególniono, w której 					
Parametr	Grupa badana EPR	Grupa kontrolna TRE*																																		
Liczba chorych	45	10																																		
Wiek, średnia (SD) [lata]	44,6 (13,6)	48,9 (11,9)																																		
Mężczyźni, n (%)	11 (24,4)	1 (10,0)																																		
Klasyfikacja NYHA, n (%)	II	5 (11,1)																																		
	III	31 (68,9)																																		
	IV	9 (20,0)																																		
Etiologia, n (%)	IPAH	29 (64,4)																																		
	PAH-CTD	12 (26,7)																																		
	PAH-DT	4 (8,9)																																		

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>Kryteria włączenia: chorzy z PAH leczeni w multidyscyplinarnej jednostce należącej do szpitala uniwersyteckiego w Madrycie, otrzymujący ciągłe leczenie syntetycznymi analogami prostacykliny przez ≥ 1 mies. w okresie: styczeń 1991 – grudzień 2011.</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d.</p>	grupie wystąpiły zgony)

NIH - amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (ang. National Institutes of Health); **EPR** - epoprostenol; **TRE** - treprostinil; **BSC** - najlepsze leczenie wspomagające, terapia konwencjonalna(ang. ang. best supportive care); **DFI** - ocena stopnia duszności i zmęczenia (ang. Dyspnea Fatigue Index); **MLHFQ** kwestionariusz oceniający jakość życia chorych z niewydolnością serca (ang. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire); **REVEAL** - rejestr wieloośrodkowy zbierający dane o chorych z PAH (ang. Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management); **IPAH** - idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension); **PAH** - tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension); **PAH-CTD** - tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu chorób tkanki łącznej (ang. pulmonary arterial hypertension- connective tissue disease); **PAH-DT** - tętnicze nadciśnienie płucne wywołane toksynami/lekami (ang. drug/toxin-induced PAH) , **HPAH** – dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. heritable pulmonary arterial hypertension);

Tabele poniżej przedstawiają szczegółową charakterystykę analizowanych punktów końcowych włączonych badań.

Tabela 18. Charakterystyka ocenianych punktów końcowych w badaniach: Chin 2014, Hiremath 2010, Barst 1996, Simonneau 2002, Kitterman 2012, López-Medrano 2012

Punkt końcowy	Publikacja
Chin 2014	
Zgony	Częstość występowania zgonów.
Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA	<p>Czynnościowa klasyfikacja PH wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego uwzględniająca zaawansowanie objawów i aktywność fizyczną:</p> <p>klasa I – bez ograniczenia aktywności fizycznej; zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego uczucia duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego</p> <p>klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, bez dolegliwości w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna wywołuje (nieproporcjonalne) uczucie duszności lub zmęczenia, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy</p> <p>klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; bez dolegliwości w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy</p> <p>klasa IV – niemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu; objawy niewydolności prawej komory serca, duszność i/lub uczucie zmęczenia w spoczynku, po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta</p> <p>Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.</p>
6MWT	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie
ScVO2	<p>ScVO2 mierzy się poprzez umieszczenie cewnika w świetle żyły głównej górnej. Wynik pomiaru odzwierciedla równowagę między tlenem dostarczonym a tlenem zużytym. Saturacja krwi w żyłę główną górnej jest mniej więcej o ok. 2-5% wyższa niż w tętnicy płucnej, natomiast norma dla saturacji krwi w tętnicy płucnej u zdrowych osób w stanie spoczynku wynosi min. 75%. Można więc szacować, że saturacja krwi w żyłę główną górnej docelowo powinna wynosić min. 77-79%.</p> <p>Im saturacja krwi w żyłę główną górnej wyższa bliższa zakresu normy, tym skuteczniejsze leczenie</p>
Ogólnoustrojowe SBP	Ogólnoustrojowe ciśnienie skurczowe Klasyfikacja ciśnienia skurczowego u dorosłych: prawidłowe (120-129 mm Hg, optymalne <120 mm Hg), wysokie prawidłowe (130-139 mm Hg), nadciśnienie (powyżej 139 mm Hg). Im ciśnienie skurczowe bliższe zakresu normy, tym skuteczniejsze leczenie
Ogólnoustrojowe DBP	Ogólnoustrojowe ciśnienie rozkurczowe Klasyfikacja ciśnienia rozkurczowego u dorosłych: prawidłowe (80-84 mm Hg, optymalne < 80 mm Hg), wysokie prawidłowe (85-89 mm Hg), nadciśnienie (powyżej 89 mm Hg). Im ciśnienie rozkurczowe bliższe zakresu normy, tym skuteczniejsze leczenie.
Zmiana tętna	Cykliczne rozciąganie i kurczenie się ścian naczyń krwionośnych spowodowane przepływem krwi (w rytmie akcji serca); jest najczęściej badane na tętnicy promieniowej, szyjnej lub udowej. U zdrowych dorosłych wartość tętna waha się w granicach 60-80 uderzeń/minutę Im tętno bliższe wartościom 60-80 uderzeń na minutę, tym skuteczniejsze leczenie.
Ocena masy ciała	Ocena zmiany średniej masy ciała w trakcie trwania badania. Wskaźnik BMI znajduje się w zakresie od 18,5 do 24,9 kg/m² (wskaźnik poniżej 18,5 świadczy o niedowadze, natomiast powyżej 24,9 o nadmiernej masie ciała). Nagły wzrost masy ciała może świadczyć o obrzękach u chorych na tętnicze nadciśnienie płucne
Metabolity EPR w osoczu	Stężenie metabolitów EPR w osoczu: 6-ketoprostacyklina F1α i 6,15-diketo-13,14-dihydroprostacyklina F1α. Wzrost stężenia metabolitów EPR w osoczu jest wprost proporcjonalne do zmniejszenia się skuteczności leku.

Profil bezpieczeństwa	<p>W raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne. <p>Wzrost częstości zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>
Hiremth 2010, Barst 1996	
Zgony	Częstość występowania zgonów.
Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA	Definicja zgodna z wykorzystaną w badaniu <i>Chin 2014</i>
6MWT	<p>Definicja zgodna z wykorzystaną w badaniu <i>Chin 2014</i></p> <p>Dodatkowo: <i>Hiremth 2010</i>: wynik 6MWT mógł być wykorzystany w porównaniu pośrednim za pomocą nieparametrycznej analizy ANCOVA w ramach testu Chochran-Mantel-Haenszel. W analizie, dla chorych, u których nastąpił zgon lub brak zdolności do poruszania się, uwzględniany był otrzymywali wynik ostatniego pomiaru. <i>Barst 1996</i>: wynik 6MWT, który mógł być wykorzystany w porównaniu pośrednim podano dla parametrycznej analizy wariancji. W tej analizie, dla chorych, u których nastąpił zgon lub u których wykonano transplantację płuc przed 12. tygodniem, uwzględniany był wynik ostatniego pomiaru.</p>
Hiremth 2010, Barst 1996, Simonneau 2002	
Profil bezpieczeństwa	Definicja zgodna z wykorzystaną w badaniu <i>Chin 2014</i>
Kitterman 2012, López-Medrano 2012	
Profil bezpieczeństwa	W badaniu <i>Kitterman 2012</i> i <i>López-Medrano 2012</i> oceniano częstość zakażeń krwi (iloraz liczby zdarzeń przez 1000 dni definiowanych jako suma dni terapii).

3.2.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy włączono 6 badań, w tym jedno badanie bezpośrednio porównujące preparaty zawierające substancje czynną epoprostenol: Veletri vs Flolan (publikacja *Chin 2014*), 2 badania umożliwiające pośrednie porównanie epoprostenolu i treprostynilu (*Barst 1996, Hiremath 2010*).

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono rejestr wieloośrodkowy (*Kitterman 2012*), badanie retrospektywne, dwuramienne (*López-Medrano 2012*). Uwzględniono również badanie TRE vs BSC (*Simonneau 2002*) dostarczające danych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

W badaniu *Chin 2014* zastosowano opisowe podejście do testowanej hipotezy badawczej ze względu na eksploracyjny charakter analizy danych. W badaniach umożliwiających pośrednie porównanie EPR i TRE (*Barst 1996, Hiremath, 2010*) podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (superiority). Podobnie podejście do testowanej hipotezy przyjęto w badaniach *López-Medrano 2012* oraz *Simonneau 2002*, jedynie w przypadku badania *Kitterman 2012* nie wyszczególniono podejścia do testowanej hipotezy.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

EPR vs EPR (*Chin 2014*) - Badanie randomizowane, niezaślepienie, prospektywne. Zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad. Punktację obniżono z powodu braku zaślepienia oraz braku możliwości oceny istotności statystycznej różnic między grupami.

EPR + BSC vs BSC (*Barst 1996*) – Badanie randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe. Zostało ocenione w skali Jadad na 2/5 punktów. Punktację obniżono z powodu pojedynczego zaślepienia, niewystarczającego opisu zaślepienia, braku opisu utraty chorych z badania.

TRE + BSC vs BSC (*Hiremath 2010*) – Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, prospektywne, wieloośrodkowe. Zostało ocenione w skali Jadad na 4/5 punktów. Punktację obniżono z powodu braku opisu metody randomizacji.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

TRE + BSC vs PLC + BSC (*Simonneau 2002*) - Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, prospektywne, wieloośrodkowe. Zostało ocenione w skali Jadad na 4/5 punktów. Punktację obniżono z powodu braku opisu metody zaślepienia.

EPR vs TRE (*Kitterman 2012*) – Rejestr wieloośrodkowy. Rejestr oceniono w skali NOS na 4 z 9 punktów (2 punkty przyznano za reprezentatywność kohorty narażonej, 2 punkty za punkt końcowy, brak punktów za porównywalność).

EPR vs TRE (*López-Medrano 2012*) – Badanie retrospektywne, dwuramienne. Zostało ocenione w skali NOS na 7 z 9 punktów (3 punkty za reprezentatywność kohorty narażonej, 2 punkty za porównywalność, 2 punkty za punkt końcowy).

Uwagi AOTM:

1. Autorzy przeglądów systematycznych zwracają uwagę na ograniczenie badań dotyczących leczenia pacjentów z PAH, jakim jest zbyt krótki okres obserwacji. W przypadku badań pośrednich włączonych do analizy skuteczności Wnioskodawcy okres obserwacji pacjentów to 12 tygodni.

2. W analizie klinicznej Wnioskodawcy powołano się na badanie *Chin 2014*, którego wyniki przedstawiono celem porównania preparatów Veletri i Flolan: „Porównano więc skuteczność i bezpieczeństwo Veletri® względem Flolan®, w celu weryfikacji, czy są one identyczne i czy zasadnym jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie produktu leczniczego Veletri® na podstawie porównania produktu leczniczego Flolan® względem treprostynilu. Z kolei cytując autorów badania *Chin 2014*: „Celem badania było opisowe porównanie bezpieczeństwa, metabolitów i zestawienie wyników klinicznych z leczenia epoprostenolem AM i epoprostenolu GM u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.(...) „Ze względu na małą liczebność próby i ograniczony czas trwania tego badania, wyniki te nie są przeznaczone do samodzielnego ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności epoprostenolu AM w PAH, (..) Mała wielkość próby wyklucza formalną analizę skuteczności”.

W badaniu *Chin 2014* odstąpiono od określania istotności statystycznej różnic pomiędzy badanymi grupami ze względu na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniu. Ograniczeniem wiarygodności badania jest również krótki okres czasu trwania obserwacji pacjentów (28 dni leczenia i 30 dni obserwacji),

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

rozbieżności w charakterystyce pacjentów, a także a fakt, iż znaczny odsetek osób w grupie kontrolnej zmienił przyjmowany lek na epoprostenol (Veletri), który był podawany w grupie badanej.

W związku z powyższym niezasadne jest powoływanie się na Badanie Chin 2014, jako publikacji potwierdzającej „identyczną skuteczność leków Veletri i Flolan”.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Veletri, zawarto ponadto informację, iż „wartość pH produktu VELETRI jest większa niż pH innych produktów zawierających epoprostenol. W porównaniu z innymi rozcieńczonymi roztworami epoprostenolu, które buforowane są przy użyciu glicyny, produkt VELETRI zawiera argininę o mniejszej pojemności buforowej. W związku z tym wartość pH rozcieńczonego roztworu ma większy zakres. Wartość pH roztworu maleje wraz z rozcieńczeniem od 12,0 dla stężenia 90 000 ng/ml przez 11,7 dla stężenia 45 000 ng/ml do 11,0 dla stężenia 3 000 ng/ml”.

Założenie Wnioskodawcy o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie preparatów Flolan i Veletri na podstawie publikacji *Chin 2014* należy uznać za niepotwierdzone i niepewne.

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna Wnioskodawcy została oparta o wyniki dla preparatu Flolan, a nie Veletri, stanowi to ograniczenie wiarygodności analizy.

3.2.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie Wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, była ona czytelna, przejrzysta.

Ponadto przeanalizowano homogeniczność badań włączonych do przeglądu, na podstawie której określono, dla których punktów końcowych możliwe jest zestawienie wyników z poszczególnych badań.

Szczegółowej ocenie homogeniczności poddano badania RCT: *Barst 1996*, *Hiremath 2010*, *Simonneau 2002*. Stwierdzono, że badania *Barst 1996*, *Hiremath 2010* wykazują średnią homogeniczność (stwierdzono rozbieżności w drodze podania i dawkowaniu treprostynilu w badaniu a informacjami zawartymi w ChPL Remodulin), jednak Wnioskodawca zestawiał ich wyniki. Wykazano wysoką homogeniczność punktów końcowych zakwalifikowanych do porównania pośredniego: częstość występowania zgonów, częstość występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA oraz 6MWT. Wykazano bardzo niską homogeniczność danych przedstawiających profil bezpieczeństwa obydwu terapii, zdecydowano jednak o jakościowym zestawieniu tych wyników w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, ze względu na ograniczone dane umożliwiające porównanie profili bezpieczeństwa EPR i TRE.

W analizie Wnioskodawcy pomimo wykazania heterogeniczności pomiędzy badaniami *Simonneau 2002* a *Barst 1996* zostało przeprowadzone porównanie pośrednie mające na celu dostarczenie danych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa odnośnie różnic w profilu bezpieczeństwa TRE w podaniu i.v i s.c.

Komentarz AOTM:

Badanie *Barst 1996* jest jedynym randomizowanym badaniem, które ocenia wpływ epoprostenolu (i.v) na czas przeżycia całkowitego u pacjentów z ciężkim, pierwotnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Wyniki badania wykazały, iż w grupie pacjentów stosujących epoprostenol, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym w porównaniu do grupy kontrolnej, stosującej terapię konwencjonalną (BSC).

Czas przeżycie całkowitego nie został uwzględniony w analizie z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego – brak wspólnych punktów końcowych z punktami w badaniu porównującym TRE vs BSC (*Hiremath 2010*).

Ograniczenia wg Wnioskodawcy:

- „Analizę oparto na założeniu, że skuteczność i bezpieczeństwo EPR (Veletri) są identyczne do EPR (Flolan), główną analizę wykonano więc w oparciu o wyniki dla EPR (Flolan), a nie EPR (Veletri);
- nie odnaleziono wysokiej jakości badań umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu i treprostynilu;
- brak możliwości oceny bezpieczeństwa EPR i TRE w ramach porównania pośredniego;
- w badaniach, które włączono do porównania pośredniego, analizowano tylko część populacji chorych z PAH (IPAH i HPAH), brak więc danych dla chorych z innymi podtypami PAH;
- badanie *Barst 1996* było badaniem pojedynczo zaślepieniem, natomiast badanie *Hiremath 2010* podwójnie zaślepieniem – możliwe, że wyniki nie mają równego stopnia wiarygodności;

- w badaniu *López-Medrano 2012* część chorych w grupie kontrolnej jednocześnie przyjmowała EPR;
- badanie *Hiremath 2010* zostało włączone do analizy, mimo tego, że chorzy po 12 tygodniach terapii osiągnęli średnio dawkę TRE i.v. 72 ng/kg/min., natomiast na podstawie planu szybkości zwiększania dawki przedstawionego w ChPL Remodulin® można wnioskować, iż po 12 tygodniach średnia dawka TRE i.v. powinna wynosić ok. 25 ng/kg/min.;
- analizę wykonano w oparciu o wyniki dla TRE i.v., pomimo że w ChPL Remodulin® wskazano, że w pierwszej kolejności u chorych z PAH należy wybierać TRE s.c.”

3.2.2. Wyniki analizy skuteczności

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.).

Analiza kliniczna nie zawiera badań randomizowanych dowodzących wyższości ocenianego leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo epoprostenolu (Veletri) i treprostinilu. Odnaleziono natomiast badania umożliwiające porównanie pośrednie preparatu Flolan (zawierający epoprostenol) z treprostinilem (*Barst 1996, Hiremath 2010*). W związku z powyższym, Wnioskodawca zdecydował się dodatkowo na przedstawienie wyników badania porównującego technologię zawierającą epoprostenol: Veletri i Flolan (*Chin 2014*). Należy zaznaczyć, że zgodnie z komentarzem autorów badania *Chin 2014* „mała wielkość próby wyklucza formalną analizę skuteczności”.

Porównanie preparatów zawierających epoprostenol: Veletri i Flolan

Publikacja *Chin 2014*

W badaniu *Chin 2014* oceniano następujące punkty końcowe uwzględnione w analizie skuteczności Wnioskodawcy:

- zgony;
- ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;
- 6MWT;

Parametry hemodynamiczne

- ocena ScvO₂;
- stężenie metabolitów leku w osoczu;
- ocena tętna;
- ocena ogólnoustrojowego SBP;
- ocena ogólnoustrojowego DBP;
- ocena masy ciała;

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności Wnioskodawcy dla poszczególnych punktów końcowych.

❖ Zgony

W badaniu *Chin 2014* zaobserwowano 3 zgony pacjentów otrzymujących preparat Veletri. 2 zgony nastąpiły w trakcie leczenia, spowodowane były wystąpieniem zakażenia bakteryjnego i niewydolnością prawej części serca. Zgon u pacjenta będącego w trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia nastąpił wskutek powikłań związanych ze zgorzelą pęcherzyka moczowego (chory w okresie obserwacji zmienił leczenie z leku Flolan na Veletri).

Tabela 19. Częstość występowania zgonów w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia na podstawie badania *Chin 2014*

Badanie	Punkt końcowy	Okres	EPR (Veletri)	EPR (Flolan)	Różnica [%]
---------	---------------	-------	---------------	--------------	-------------

		obserwacji	n (%)	N	n (%)	N		
Chin 2014	Zgony	w trakcie leczenia	28 dni	2(10)	20	0	10	10
		w trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia*	30 dni	1(5,6)	18	0	10	5,6

* trakcie okresu obserwacji po zakończeniu leczenia 4 chorych z grupy EPR (Flolan®) rozpoczęło przyjmowanie Veletri

❖ Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA

U 6 pacjentów przyjmujących Veletri zaobserwowano poprawę stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA (z klasy czynnościowej III na II oraz z IV na III) w odniesieniu do stanu początkowego. Natomiast w grupie pacjentów przyjmujących Flolan poprawę stanu sprawności zaobserwowano u 3 z nich (w tym u jednego pacjenta nastąpiła poprawa sprawności o 2 klasy czynnościowe wg NYHA).

Tabela 20. Zmiana stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA po 28 dniach leczenia na podstawie badania Chin 2014

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	EPR (Veletri)		EPR (Flolan)		Różnica [%]
				n (%)	N	n (%)	N	
Chin 2014	Poprawa stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA	z III na II	28 dni	3 (16,7)	18	2 (20)	10	-3,3
		z IV na III		3 (16,7)	18	0	10	16,7
		z IV na II		0	18	1(10)	10	-10

❖ 6MWT

Po 28. dniach przyjmowania epoprostenolu w obydwu grupach zaobserwowano zmianę parametru 6MWT w porównaniu do stanu początkowego. Pacjenci będący w grupie otrzymującej Flolan pokonywali ciągły dystans o 49 m dłuższy niż przed rozpoczęciem terapii, natomiast w grupie Veletri dystans o 36 m dłuższy.

Tabela 21. Zmiana parametru 6MWT po 28 dniach leczenia na podstawie badania Chin 2014

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	EPR (Veletri)		EPR (Flolan)		Różnica median
			mediana (zakres)	N	mediana (zakres)	N	
Chin 2014	6MWT	28 dni	36 (-127, 210)	17	49 (-44,110)	10	-13

Parametry hemodynamiczne

- ❖ ocena ScvO₂;
- ❖ ocena tętna;
- ❖ ocena ogólnoustrojowego SBP;
- ❖ ocena ogólnoustrojowego DBP;
- ❖ ocena masy ciała.

Nie zaobserwowano różnic w poziomie saturacji krwi w żyłę główną górną po 28 dniach leczenia (ScvO₂) w obu badanych grupach. Ocena ogólnoustrojowego ciśnienia skurczowego (SBP) wykazała wzrost parametru w grupie pacjentów przyjmujących Veletri, natomiast spadek u pacjentów przyjmujących Flolan w porównaniu do stanu początkowego. Ocena ogólnoustrojowego ciśnienia rozkurczowego (DBP) oraz tętna wykazała wzrost poziomu badanych parametrów w obu grupach pacjentów. U pacjentów przyjmujących preparat Veletri zaobserwowano wzrost masy ciała o 0,1 kg, natomiast w grupie pacjentów stosujących Flolan zanotowano spadek masy ciała o 2,3 kg po 28 dniach leczenia.

Tabela 22. Zmiana parametrów klinicznych oraz hemodynamicznych serca i płuc po 28 dniach leczenia na podstawie badania Chin 2014

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	EPR (Veletri)		EPR (Flolan)		Różnica median
			mediana (zakres)	N	mediana (zakres)	N	
Chin 2014	ScvO ₂ [%]	28 dni	-2 (-25; 9)	11	-2 (-13; 9)	6	0

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

	Ogólnoustrojowe SBP [mmHg]	5 (-20; 51)	18	-2 (-15; 40)	10	7
	Ogólnoustrojowe DBP [mmHg]	4 (-36; 34)	18	3 (-27; 49)	10	1
	Tętno [uderzenia/min.]	11 (-20; 46)	18	15 (-17; 44)	10	-4
	Masa ciała [kg]	0,1 (-19; 2)	18	-2,3 (-5; 3)	10	2,4

❖ **stężenie metabolitów leku w osoczu**

Autorzy badania wskazują, że w obydwu badanych grupach zaobserwowano wzrost stężenia metabolitów 6,15-diketo-13,14-dihydro-prostacykliny F1 α i 6-keto-prostacykliny F1 α w osoczu po 28 dniach leczenia.

Tabela 23. Zmiana stężenia metabolitów EPR w zależności od dawki leku po 28 dniach leczenia na podstawie badania Chin 2014

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	EPR (Veletri)		EPR (Fiolan)		Różnica median
				mediana (zakres)	N	mediana (zakres)	N	
Chin 2014	6,15-diketo-13,14-dihydro-prostacyklina F1 α	2 ng/kg/min.	28 dni	98 (12,5; 417)	15	83,1 (36; 159)	6	11,9
		4 ng/kg/min.		90,9 (29,3; 195)	10	59,6 (25; 171)	6	31,3
	6-keto-prostacyklina F1 α	2 ng/kg/min.		85,5 (12,5; 374,5)	15	109,3 (38,4; 152)	6	-23,8
		4 ng/kg/min.		93,1 (29,8; 457,5)	10	95 (33,3; 201)	6	-1,9

Porównanie pośrednie epoprostenolu i treprostynilu
Publikacje Barst 1996 (EPR vs BSC), Hiremath 2010 (TRE vs BSC)

Na podstawie badań Barst 1996 (EPR vs BSC) i Hiremath 2010 (TRE vs BSC) porównano pośrednio skuteczność leczenia epoprostenolem względem treprostynilu (i.v.) uwzględniając wspólne punkty końcowe, tj.:

- zgony;
- ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA;
- 6MWT.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla poszczególnych punktów końcowych.

❖ **Zgony**

W wyniku porównania pośredniego nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy chorymi przyjmującymi epoprostenol i treprostynil i.v.

Tabela 24. Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów po 12 tygodniach na podstawie badań Barst 1996 oraz Hiremath 2010

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)	N	n (%)	N	OR, RD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego	
								OR, RD (95% CI)	IS
Barst 1996	Zgony	12 tygodni	EPR		BSC		PetoOR=0,11 (0,03; 0,46) RD=-0,2 (-0,33; -0,07)	OR=0,55 (0,07; 4,56) RD=0,06 (-0,24; 0,36)	NIE
			0	41	8 (20)	40			
Hiremath 2010	Zgony	12 tygodni	TRE		BSC		OR= 0,20 (0,04; 1,01) RD= - 0,26 (-0,53; 0,02)	OR=0,55 (0,07; 4,56) RD=0,06 (-0,24; 0,36)	NIE
			3 (10)	30	5 (35,7)	14			

❖ **Ocena stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA**

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy epoprostenolem i treprostynilem (i.v.) w stosunku do zmiany (poprawy lub pogorszenia) lub braku zmiany stanu sprawności wg

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

klasyfikacji NYHA.

Tabela 25. Porównanie pośrednie częstości występowania zmiany (poprawa lub pogorszenie) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA po 12 tygodniach na podstawie badań Barst 1996 oraz Hiremath 2010

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)	N	n (%)	N	OR, RD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego	
								OR, RD (95% CI)	IS
Barst 1996	Poprawa stanu sprawności wg NYHA	12 tygodni	EPR		BSC		OR= 20,00 (2,47; 161,76) RD= 0,37 (0,20; 0,53)	OR= 5,56 (0,35; 88,13) RD= 0,07 (-0,33; 0,47)	NIE
			16 (40)	40	1 (3,2)	31			
Hiremath 2010			TRE		BSC		OR= 3,60 (0,59; 21,93) RD= 0,30 (-0,07; 0,66)		
			12 (54,5)	22	2 (25,0)	8			
Barst 1996	Brak zmian w stanie sprawności wg NYHA	12 tygodni	EPR		BSC		OR= 0,13 (0,04; 0,45) RD= -0,40 (-0,59; -0,20)	OR= 0,26 (0,03; 1,99) RD= -0,23 (-0,67; 0,21)	NIE
			19 (47,5)	40	27 (87,1)	31			
Hiremath 2010			TRE		BSC		OR= 0,50 (0,10; 2,63) RD= -0,17 (-0,57; 0,22)		
			10 (45,5)	22	5 (62,5)	8			
Barst 1996	Pogorszenie stanu sprawności wg NYHA	12 tygodni	EPR		BSC		OR=1,33 (0,29; 6,07) RD=0,03 (-0,12; 0,17)	OR= 66,5 (0,63;6975,12) RD= 0,16 (-0,13; 0,45)	NIE
			5 (12,5)	40	3 (9,7)	31			
Hiremath 2010			TRE		BSC		PetoOR= 0,02 (0,0003; 1,98) RD= -0,13 (-0,38; 0,13)		
			0	22	1 (12,5)	8			

❖ 6MWT

W porównaniu pośrednim epoprostenolu i treprostinilu i.v. nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach tego punktu końcowego po 12 tygodniach leczenia.

Tabela 26. Porównanie pośrednie 6MWT po 12 tygodniach na podstawie badań Barst 1996 oraz Hiremath 2010

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (95% CI)	Wynik porównania pośredniego	
								MD (95% CI)	IS
Barst 1996	6MWT [m]	12 tygodni	EPR		BSC		91,00 (33,36;148,64)	-31,08 (-138,97; 76,81)	NIE
			348,0 (108,85)	41	257,0 (151,79)	40			
Hiremath 2010			TRE		BSC		122,08 (30,88; 213,28)		
			327,57 (120,50)	30	205,49 (153,41)	14			

3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa Wnioskodawcy włączono badanie *Chin 2014*. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki pośredniego porównania TRE vs EPR dla badań *Barst 1996*, *Hiremath 2010*, *Simonneau 2002*. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono ponadto następujące publikacje: badanie obserwacyjne (publikacja *López-Medrano 2012*), wieloośrodkowy rejestr (publikacja *Kitterman 2012*) a także dokument FDA 2012, ChPL Veletri i Remodulin oraz okresowy raport PBRER.

Porównanie preparatów zawierających epoprostenol: Veletri i Flolan
Publikacja Chin 2014

❖ **Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Do zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 20% chorych zaliczono ból szczęki, nudności, ból głowy, uderzenia gorąca, biegunkę, wymioty i bóle kończyn. Odnotowano częstsze występowanie większości wymienionych działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących Veletri.

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 20% chorych w którejkolwiek grupie w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia na podstawie badania Chin 2014

Badanie	Punkt końcowy		Okres obserwacji	EPR (Veletri)		EPR (Flolan)		Różnica [%]
				n (%)	N	n (%)	N	
Chin 2014	Ból szczęki	O łagodnym nasileniu	28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia	14 (70)	20	9 (90)	10	-20,0
		O umiarkowanym nasileniu		0	20	1 (10)	10	-20,0
		O ciężkim nasileniu		10 (5)	20	0	10	5
	Nudności	O łagodnym nasileniu		8 (40)	20	7 (70)	10	-30
		O umiarkowanym nasileniu		2 (10)	20	0	10	10
		O ciężkim nasileniu		0	20	0	10	0
	Ból głowy	O łagodnym nasileniu		12 (60)	20	8 (80)	10	-20
		O umiarkowanym nasileniu		0	20	2 (20)	10	-20
		O ciężkim nasileniu		1 (5)	20	0	10	5
	Uderzenia gorąca	O łagodnym nasileniu		9 (45)	20	3 (30)	10	15
		O umiarkowanym nasileniu		0	20	0	10	0
		O ciężkim nasileniu		0	20	0	10	0
	Biegunka	O łagodnym nasileniu		5 (25)	20	7 (70)	10	-45
		O umiarkowanym nasileniu		1 (5)	20	0	10	5
		O ciężkim nasileniu		0	20	0	10	0
Wymioty	O łagodnym nasileniu	2 (10)	20	2 (20)	10	-10		

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

		O umiarkowanym nasileniu	1 (5)	20	1 (10)	10	-5
		O ciężkim nasileniu	0	20	0	10	0
	Bóle kończyn	O łagodnym nasileniu	3 (15)	20	3 (30)	10	-15
		O umiarkowanym nasileniu	0	20	0	10	0
		O ciężkim nasileniu	0	20	00	10	0

Ciężkie, nieprowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5 pacjentów w grupie przyjmującej Veletri i 2 pacjentów przyjmujących preparat Flolan

Tabela 28. Częstość występowania ciężkich, nieprowadzących do zgonu zdarzeń niepożądanych w czasie 28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia na podstawie badania Chin 2014

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	EPR (Veletri)		EPR (Flolan)		Różnica [%]
			n (%)	N	n (%)	N	
Chin 2014	Ciężkie, nieprowadzące do zgonu	28 dni leczenia i 30 dni obserwacji po zakończeniu leczenia	5 (25)	20	2 (20)	10	5

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla badań randomizowanych

Publikacje: *Barst 1996, Hiremath 2010, Simonneau 2002*

Porównanie pośrednie profili bezpieczeństwa EPR i TRE na podstawie badań randomizowanych nie było możliwe, wykonano jedynie zestawienie działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach Barst 1996, Hiremath 2010 i Simonneau 2002.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych, które raportowano u pacjentów przyjmujących epoprostenol wymieniono: ból szczęki, biegunka, uderzenia gorąca, ból głowy, nudności i wymioty. Ciężkie zdarzenia niepożądane były najczęściej związane z urządzeniem dostarczającym lek.

Wśród chorych przyjmujących treprostinil i.v. najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: wymioty, ból głowy i ból kończyn. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 1/3 badanych. Natomiast wśród chorych otrzymujących treprostinil s.c. najczęściej pojawiał się ból lub reakcja w miejscu podania, krwawienie lub zasinienie w miejscu podania.

Tabela 29. Zdarzenia i działania niepożądane, które wystąpiły w czasie 12 tygodni u chorych, otrzymujących epoprostenol lub treprostinil (s.c. lub i.v.), na podstawie badań Barst 1996, Hiremath 2010 i Simonneau 2002

Barst 1996	Hiremath 2010	Simonneau 2002
Działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u osób otrzymujących EPR	Działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u osób otrzymujących TRE i.v.	Działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u osób otrzymujących TRE s.c.
<p>Działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból szczęki (b/d o częstości) • Biegunka (b/d o częstości) • Uderzenia gorąca (b/d częstości) • Ból głowy (b/d o częstości) • Nudności (b/d o częstości) • Wymioty (b/d o częstości) <p>Zdarzenia związane z urządzeniem: <u>Ciężkie zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Posocznica odcewnikowa, nieprowadząca do zgonu (4zdarzenia); • Zakrzepica (zator paradoksalny), nieprowadząca do zgonu (1zdarzenie) <p>Pozostałe zdarzenia związane z urządzeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Awaria urządzenia dostarczającego lek, powodująca przejściową przerwę w dostarczaniu leku (26 zdarzeń)* • Podrażnienie lub infekcja w miejscu wprowadzenia cewnika (7osób) • Krwawienie w miejscu wprowadzenia cewnika (4chorych) • Ból związany z wprowadzeniem cewnika (4chorych) 	<p>Zdarzenia niepożądane***:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogółem (97% osób) • Wymioty (50% osób) • Ból głowy (50% osób) • Ból kończyn (40% osób) • Biegunka (33% osób) • Gorączka (30% osób) • Nudności (30% osób) • Kaszel (27% osób) • Ból szczęki (27% osób) • Zawroty głowy (23% osób) • Dusznność (23% osób) • Ból w miejscu wprowadzenia cewnika (17% osób) • Bezsenność (13% osób) • Ból w klatce piersiowej (10% osób) <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane (37% osób), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posocznica lub zakażenie (10% osób) • Odnotowano także inne ciężkie zdarzenia niepożądane: wysięk osierdziowy i zator płuc, zastoinowa niewydolność serca, pogorszenie objawów PAH, zakrzepica żyły podobojczykowej, astma, częstoskurcz komorowy, odma opłucnowa z wysiękiem, niewydolność oddechowa, odłączenie cewnika, pogorszenie zastoinowej niewydolności serca 	<p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból w miejscu podania (85% osób) • Reakcja w miejscu podania (83%osób) • Krwawienia/zasinienia w miejscu podania (34% osób) • Ból głowy (27% osób) • Biegunka (25% osób) • Nudności (22% osób) • Wysypka (14%) • Ból szczęki (13% osób) • Wazodylatacja – rozszerzenie naczyń krwionośnych (11% osób) • Zawroty głowy (9% osób) • Obrzęk (9% osób) • Wymioty (5% osób) • Krwawienie z przewodu pokarmowego (1,3% osób), w tym: smoliste stolce 1,3%, krwawe wymioty 0,4%, krwawienie z odbytu 0,4% • Podwyższone stężenie INR*** (0,9% osób) • Przetoczenie krwi (0,9%) • Obrzęk kończyn dolnych (b/d) • Infekcja w miejscu podania (0% osób) <p>Awaria urządzenia do wykonywania infuzji (23,6% osób)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane wynikające z awarii urządzenia^ (1,7% osób)

*w tym: niedrożności, perforacje, odłączenie cewnika, awaria pompy; w sytuacji przerwy podażu leku u chorych obserwowano nasilenie się objawów; ***zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych, *** Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalized Ratio), ^ nie prowadzące do ciężkich zdarzeń niepożądanych

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla badań obserwacyjnych

Publikacje: Kitterman 2012, López-Medrano 2012

❖ Częstość występowania zakażeń krwi

Współczynnik zakażeń krwi ogółem w badaniu *Kitterman 2012* wyniósł 0,2/1000 dni terapii dla grupy przyjmującej epoprostenol oraz 0,36/1000 dni terapii dla grupy treprostinilu. Częstość zakażeń krwi zarówno bakteriami Gram-dodatnimi, jak i Gram-ujemnymi w przeliczeniu na 1 000 dni terapii była istotnie statystycznie większa w grupie otrzymującej treprostinil i.v. Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia krwi w tej grupie było istotnie statystycznie większe dla zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi.

Tabela 30. Częstość występowania zakażeń krwi na podstawie badania REVEAL (publikacja Kitterman 2012)

Badanie	Punkt końcowy	EPR			TRE			IS	
		Częstość zakażeń/1000 dni terapii*	n	N	Częstość zakażeń/1000 dni terapii*	n	N		
Kitterman	Zakażenia krwi	Ogółem	0,2	66	b/d	0,36	100	b/d	TAK p<0,001

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

2012	Bakterie Gram +	0,06	34	b/d	0,12	33	b/d	TAK p=0,043
	Bakterie Gram -	0,03	17	b/d	0,20	55	b/d	TAK p<0,001
	Bakterie niezidentyfikowane	0,03	15	b/d	0,04	12	b/d	b/d

* liczbę zdarzeń podzielono przez sumę dni leczenia wszystkich chorych w grupie, a następnie pomnożono przez 1000.

Częstość występowania zakażeń krwi na podstawie publikacji *Kitterman 2012* w podziale na poszczególne drobnoustroje znajduje się w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Współczynnik zakażeń krwi w badaniu *López-Medrano 2012* wyniósł 0,118/1000 dni terapii dla grupy przyjmującej epoprostenol oraz 0,938/1000 dni terapii dla grupy treprostinilu. Podanie epoprostenolu w porównaniu do treprostinilu i.v. w leczeniu PAH wiązało się z istotnie statystycznie rzadszym występowaniem zakażeń krwi ogółem. Natomiast w przypadku zakażeń odcewnikowych, nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami.

Tabela 31. Częstość występowania zakażeń krwi, w tym zakażeń odcewnikowych w przeliczeniu na 1000 dni terapii na podstawie badania López - Medrano 2012

Badanie	Punkt końcowy	EPR			TRE			IS
		Częstość zakażeń/1000 dni terapii*	n	N**	Częstość zakażeń/1000 dni terapii*	n	N**	
López-Medrano 2012	Zakażenia krwi	0,118	7	45	0,938	5	10	TAK (p=0,0037)
	Zakażenia odcewnikowe krwi	0,169	b/d	45	0,187	b/d	10	NIE (p=1,226)

* liczbę zdarzeń podzielono przez sumę dni leczenia wszystkich chorych w grupie, a następnie pomnożono przez 1000

** w publikacji nie podano informacji, dla jakiej liczby chorych przedstawione są ostateczne wyniki dlatego przyjęto liczbę chorych, dla których podano charakterystykę na początku badania.

Częstość występowania zakażeń krwi na podstawie publikacji *López-Medrano 2012* w podziale na poszczególne drobnoustroje znajduje się w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Veletri i Remodulin

Do działań i zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często u chorych otrzymujących Veletri należą: posocznica, zmniejszenie liczby płytek krwi, krwawienie o różnej lokalizacji, lęk, nerwowość, częstoskurcz, rzadkoskurcz, uderzenia gorąca, niedociśnienie, nudności, wymioty, biegunka, kolka brzuszna, wysypka, ból szczęki/żuchwy, bóle stawów, bóle nieokreślone, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej.

Do działań i zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często u chorych otrzymujących Remodulin należą: bóle głowy, zawroty głowy, rozszerzenie naczyń, niedociśnienie tętnicze, nudności, biegunka, świąd, ból szczęki/żuchwy, ból w miejscu podawania infuzji, reakcje odczynowe w miejscu podawania infuzji, krwawienie lub krwiak, obrzęk

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie ChPL Veletri (epoprostenol) i Remodulin (treprostinil).

Tabela 32. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych preparatami Veletri i Remodulin

Działania lub zdarzenia niepożądane		Częstość występowania	
		Veletri	Remodulin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica (przeważnie związana z systemem do podawania produktu)*	Często	b/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie liczby płytek, krwawienie o różnej lokalizacji (np. płucne, z przewodu pokarmowego, z nosa, wewnętrzczaszkowe, pozabiegowe, zaotrzewnowe)	Często	b/d
Zaburzenia układu endokrynologicznego	Nadczynność tarczycy	Bardzo rzadko	b/d

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Zaburzenia psychiczne	Lęk, nerwowość	Często	b/d
	Pobudzenie	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często	Bardzo często
	Zawroty głowy	b/d	Często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz**, rzadkoskurcz***	Często	b/d
	Rozszerzenie naczyń	b/d	Bardzo często
	Niedociśnienie tętnicze	b/d	Często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca na twarzy (widoczne nawet u znieczulonych chorych)	Bardzo często	b/d
	Niedociśnienie	Często	b/d
	Bladość	Bardzo rzadko	b/d
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc	Częstość nieznana	b/d
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka	b/d	Bardzo często
	Nudności, wymioty, biegunka	Bardzo często	b/d
	Ko ka brzuszna, niekiedy zgłaszana jako uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	Często	b/d
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często	b/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często	Bardzo często
	Świąd	b/d	Często
	Nadmierna potliwość	Niezbyt często	b/d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki/żuchwy	Bardzo często	Bardzo często
	Bóle stawów	Często	b/d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból (nieokreślony)	Bardzo często	b/d
	Ból w miejscu podawania infuzji, reakcje odczynowe w miejscu podawania infuzji, krwawienie lub krwiak	b/d	Bardzo często
	Obrzęk	b/d	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia [^] , ból w klatce piersiowej	Często	b/d
	Miejscowe zakażenie [^]	Rzadko	b/d
	Rumień w okolicy wkłucia [^] , zatkanie długiego cewnika żylnego [^] , męczliwość, ucisk w klatce piersiowej	Bardzo rzadko	b/d
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Częstość nieznana	b/d

*zakażenia związane z cewnikiem, wywołane przez mikroorganizmy nie zawsze uważane za patogeny (w tym mikrokokki); **częstoskurcz w reakcji na podanie epoprostenolu w dawkach 5 nanogramów/kg mc./min. i mniejszych; ***rzadkoskurcz, niekiedy z towarzyszącym niedociśnieniem ortostatycznym, występował u zdrowych ochotników przy podawaniu epoprostenolu w dawkach przekraczających 5 nanogramów/kg mc./min. Rzadkoskurcz związany ze znacznym zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wystąpił po podaniu dożylnym epoprostenolu w dawce odpowiadających dawce 30 nanogramów/kg mc./min. u zdrowych świadomych ochotników; [^]związane z systemem do podawania epoprostenolu;

Zdarzenia niepożądane zostały przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); często $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$); niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$); rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$ ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$); bardzo rzadko $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

PBRER

[Redacted text block]

FDA 2012

Zaburzenia przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Dane dotyczyły zaburzeń występujących podczas stosowania analizowanego leku u chorych z PAH.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku.

Najczęściej raportowano: uderzenia gorąca, bóle głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku:

Interpretację zdarzeń niepożądanych u chorych z PAH komplikują cechy kliniczne tego problemu zdrowotnego, które są podobne do działań niepożądanych związanych z epoprostenolem. W związku z powyższym, interpretacja farmakologicznego efektu przyjmowania epoprostenolu może być mylna. Zdarzenia niepożądane mogą być związane z chorobą podstawową (duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, obrzęki, niedotlenienie, niewydolność prawej komory serca i bladość). Jednakże część działań niepożądanych może bezsprzecznie być związanych z epoprostenolem: niedociśnienie, bradykardia, częstoskurcz, obrzęk płuc, krwawienie z różnych miejsc, ból brzucha, nieokreślony ból, ból głowy, nadmierne pocenie się, wysypka, bóle stawów, ból szczęki, uderzenia gorąca, biegunka, nudności i wymioty, objawy grypopodobne, lęk/nerwowość, niepokój i trombocytopenia. W czasie terapii epoprostenolem zgłaszano również: ból w klatce piersiowej, zmęczenie i bladość. W wyżej wymienionych przypadkach nie można wykluczyć wpływu leku na wystąpienie wymienionych zdarzeń niepożądanych

- W celu odróżnienia działań od zdarzeń niepożądanych, spowodowanych chorobą podstawową, przedstawiono wyniki porównania częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych u chorych z IPAH lub HPAH (zawroty głowy, bóle głowy, wymioty, nudności, bóle szczęki, ból mięśni)

Zdarzenia niepożądane związane z systemem podawania leku

Najczęściej raportowano: lokalne zakażenia, ból, zakłócenia w pracy urządzenia dostarczającego lek. Stosunek częstości wystąpienia posocznicy (liczba infekcji w przeliczeniu na jednego chorego w ciągu roku) wynosił 0,3 w długoterminowym okresie obserwacji chorych przyjmujących EPR).

W dniu 24 listopada 2014 r. przeprowadzono w Agencji wyszukiwanie kontrolne na stronach FDA, EMA i URPL, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu. Na stronie FDA odnaleziono komunikat bezpieczeństwa z marca 2008 roku, w którym zwrócono uwagę, że preparat Flolan jest silnym inhibitorem agregacji płytek krwi. W związku z tym należy rozważyć zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, szczególnie u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

[źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm116457.htm>, data dostępu: 24.11.2014]

3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo epoprostenolu (Veletri) i treprostynilu. Odnaleziono natomiast badania umożliwiające porównanie pośrednie preparatu Flolan (zawierającego epoprostenol) z treprostynilem (*Barst 1996, Hiremath 2010*). W związku z powyższym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa Wnioskodawcy włączono dodatkowo badanie *Chin 2014*, porównujące preparaty Veletri i Flolan. Analizę oparto na założeniu, że skuteczność i bezpieczeństwo EPR (Veletri) są identyczne do EPR (Flolan), główną analizę wykonano więc w oparciu o wyniki dla EPR (Flolan), a nie EPR (Veletri). Z uwagi na ograniczenia wskazane przez autorów badania *Chin 2014*, Agencja uznała za niezasadne powoływanie się na badanie *Chin 2014*, jako publikacji potwierdzającej identyczną skuteczność i bezpieczeństwo leków Veletri i Flolan.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność EPR w porównaniu z TRE i.v. została oceniona na podstawie porównania pośredniego badań RCT: *Hiremath 2010* (TRE + BSC vs BSC) i *Barst 1996* (EPR + BSC vs BSC). Wspólny komparator stanowiła terapia BSC (terapia konwencjonalna). Pośrednio zestawiono wspólne punkty końcowe: częstość występowania zgonów, ocena stanu sprawności wg klasyfikacji WHO/NYHA, 6MWT. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy epoprostenolem i treprostynilem i.v w odniesieniu do uwzględnionych w analizie punktów końcowych.

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu i treprostynilu przedstawiono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie profili bezpieczeństwa EPR i TRE na podstawie badań randomizowanych nie było możliwe, wykonano jedynie zestawienie działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach *Barst 1996, Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*. Porównanie bezpieczeństwa EPR względem TRE jest utrudnione ze względu na ograniczone dane, niespójność w sposobie raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa: w badaniu *Barst 1996* odnotowywano działania niepożądane a także odsetek zdarzeń lub odsetek chorych ze zdarzeniem i w publikacji zostały przedstawione tylko dla chorych przyjmujących EPR, natomiast w badaniach *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002* przedstawiono odsetki chorych ze zdarzeniem w obydwu analizowanych w publikacjach grupach, czyli TRE i BSC.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych, które raportowano u pacjentów przyjmujących epoprostenol wymieniono: ból szczęki, biegunka, uderzenia gorąca, ból głowy, nudności i wymioty. Ciężkie zdarzenia niepożądane były najczęściej związane z urządzeniem dostarczającym lek.

Wśród chorych przyjmujących treprostynil i.v. najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: wymioty, ból głowy i ból kończyn. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 1/3 badanych. Natomiast wśród chorych otrzymujących treprostynil s.c. najczęściej pojawiał się ból lub reakcja w miejscu podania, krwawienie lub zasinienie w miejscu podania.

Częstość występowania zakażeń krwi przedstawiono na podstawie badań obserwacyjnych: rejestru REVEAL (publikacja *Kitterman 2012*) oraz badania kohortowego *López-Medrano 2012*. Na podstawie

niniejszych badań obserwacyjnych udowodniono, że TRE i.v. wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zakażeń krwi ogółem w porównaniu do EPR. W przypadku zakażeń odcewnikowych nie wykazano różnic pomiędzy badanymi substancjami czynnymi. Wydaje się więc, że profil bezpieczeństwa EPR jest podobny bądź korzystniejszy, niż TRE i.v.

Zgodnie z ChPL Veletri, do działań i zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często u chorych otrzymujących Veletri należą: posocznica, zmniejszenie liczby płytek krwi, krwawienie o różnej lokalizacji, lęk, nerwowość, częstoskurcz, rzadkoskurcz, uderzenia gorąca, niedociśnienie, nudności, wymioty, biegunka, kolka brzuszna, wysypka, ból szczęki/żuchwy, bóle stawów, bóle nieokreślone, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej.

W dokumencie wydanego przez FDA w 2012 roku przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku (uderzenia gorąca, bóle głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie). FDA zwróciło uwagę, że działania niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku, mogą być wynikiem problemu zdrowotnego, które są podobne do działań niepożądanych związanych z epoprostenolem. Jako zdarzenia niepożądane związane z systemem podawania leku FDA wymienia: lokalne zakażenia, ból, zakłócenia w pracy urządzenia dostarczającego lek).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Odnaleziono pięć opublikowanych analiz ekonomicznych (*Einarson 2005, Garin 2009, Highland 2003, Narine 2005, Roman 2012*) dotyczących opłacalności stosowania EPR w porównaniu z TRE w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO.

Tabela 33. Opublikowane analizy ekonomiczne

Analiza	Metodologia	Technologia medyczna	Koszt inkrementalny (PLN)	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności (PLN/QALY)
Einarson 2005	Celem analizy było określenie efektywności kosztowej TRE w porównaniu z EPR w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w klasie czynnościowej WHO III lub IV. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono następujące koszty: koszt leku, koszt zapasów medycznych, koszt konsultacji medycznych, koszt procedur diagnostycznych i chirurgicznych, koszt hospitalizacji oraz koszt leczenia skutków ubocznych. Koszt leczenia ambulatoryjnego został uznany za koszt nieróżniący. Wszystkie koszty zostały podane na rok 2003 w dolarach kanadyjskich z uwzględnieniem 3% dyskonta. Wyniki zaprezentowano z perspektywy wspólnej i płatnika publicznego.	EPR vs. TRE	7 959 586	n/d	n/d
Highland 2003	Celem analizy było zbadanie efektywności terapii stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego mających na celu poprawę jakości życia, codziennego	EPR vs. TRE	2 569 909 [^]	0,15 [^]	17 132 724 [^]

Analiza	Metodologia	Technologia medyczna	Koszt inkrementalny (PLN)	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności (PLN/QALY)
	funkcjonowania i przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne. Autorzy w analizie posługują się modelem Markowa. Model wykonano w rocznym horyzoncie czasowym. Autorzy porównują różne substancje, jednak na potrzeby niniejszej analizy omówiono wyłącznie porównanie TRE względem EPR. Wykazano, iż stosowanie TRE zamiast EPR generuje wysokie koszty bez znacznego wzrostu współczynnika QALY.				
Garin 2009	Celem analizy było określenie kosztów-żyteczności dostępnych terapii leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Stanach Zjednoczonych. Autorzy posługują się modelem Markowa, za pomocą którego określają efektywność rocznej terapii dostępnymi lekami. Na potrzeby tej analizy zostaną przedstawione wyłącznie wyniki dla terapii TRE i EPR. Model Markowa zakłada 5 stanów, 4 określające zaawansowanie tętnicze nadciśnienia płucnego i zgon. Cykl w modelu został przyjęty jako okres trzymiesięczny, co zgodne jest z długością trwania większości testów klinicznych. Wyniki analizy wskazują na wyższą efektywność kosztową TRE względem EPR. Autorzy zaznaczają jednak, że zmiana dawki leków może zmienić wyniki analizy.	EPR vs. TRE	3 786 429	0,01	378 642 891
Narine 2005	Celem analizy było określenie efektywności kosztowej TRE podawanego w infuzji podskórnej w porównaniu z EPR w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego. Analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. W analizie podstawowej, wykazano, iż zastosowanie TRE w porównaniu z EPR generuje oszczędności w wysokości 22,701\$ oraz 37,433\$ na jednego chorego w rocznym oraz 3-letnim horyzoncie czasowym odpowiednio.	EPR vs. TRE	114 129	n/d	n/d
Roman 2012	Celem analizy było określenie efektywności kosztowej prostacyklin w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W analizie porównano trzy dostępne terapie. Na potrzeby niniejszej analizy pokazano wyłącznie porównanie TRE podawanego w infuzji podskórnej i EPR. Autorzy posługują się modelem Markowa dla chorych zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej choroby według WHO. Model zakłada 5 stanów, w tym 4 zgodne z klasyfikacją WHO i zgon. Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. Cykl w modelu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, co jest zgodne z wytycznymi dotyczącymi leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Koszty i efekty zostały zdyskontowane na poziomie 3% w skali roku. Wyniki analizy	EPR vs. TRE	213 136	0,05	4 262 728

Analiza	Metodologia	Technologia medyczna	Koszt inkrementalny (PLN)	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności (PLN/QALY)
	wskazują na najlepszą efektywność EPR w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.				

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 04.03.2014 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,0489 PLN ^na 100 pacjentów

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ekonomiczna ocena terapii z zastosowaniem preparatu zawierającego epoprostenol (Veletri) – EPR finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z terapią z zastosowaniem preparatu zawierającego treprostinil (Remodulin) – TRE w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) – w ramach analizy przeprowadzono porównanie kosztów terapii lekiem epoprostenol finansowanym w ramach programu lekowego vs treprostinil, w populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV.

W związku z brakiem publikacji przedstawiających wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących epoprostenol vs treprostinil, wykorzystano wyniki dotyczące skuteczności z odrębnych badań klinicznych. Analizę oparto o pośrednie porównanie epoprostenolu z treprostinilem poprzez wspólny komparator – BSC (najlepsze leczenie wspomagające, terapia konwencjonalna).

Podmiot odpowiedzialny wybrał analizę minimalizacji kosztów z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego (epoprostenolem), a komparatorem (treprostinilem).

Dodatkowo, dla porównania epoprostenolu z treprostinilem wykonano analizę kosztów-konsekwencji (CCA) oraz przedstawiono oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych i związanych z nimi wyników zdrowotnych (analiza CUR).

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywni horyzont (na potrzeby modelowania przyjęto, że górna granica wieku w modelu wynosi 40 lat).

Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTM (5% kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych).

Koszty

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej z perspektywy NFZ uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt leków;
- koszt hospitalizacji.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej z perspektywy NFZ + pacjent uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków;
- koszt pomp infuzyjnych;
- koszt zestawów do infuzji;
- koszt hospitalizacji.

W analizie CUR z perspektywy NFZ uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt leków;

- koszt hospitalizacji;
- koszt kolejnych linii leczenia;
- koszt diagnostyki i monitorowania.

W analizie CUR wykonanej z perspektywy NFZ + pacjent uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków;
- koszt pomp infuzyjnych;
- koszt zestawów do infuzji;
- koszt hospitalizacji;
- koszt kolejnych linii leczenia;
- koszt diagnostyki i monitorowania.

Model

Analiza minimalizacji-kosztów, analiza kosztów i konsekwencji oraz analiza CUR

Model analizy zakłada, że pacjent może w horyzoncie analizy otrzymywać terapię lekiem epoprostenol finansowanym w ramach programu lekowego lub treprostinilem. W modelu założono, że dzienna dawka epoprostenolu wynosi – od 2,55 do 10,07 ng/kg/min *i.v.* (od 1 do 25. dnia) na podstawie badania Chin 2014 oraz od 10,50 do 30,00 ng/kg/min *i.v.* (od 26. dnia do 12. miesiąca) na podstawie badania Chakinala 2013. Z kolei dla treprostinilu przyjęto dawkę od 1,25 do 42,00 ng/kg/min *s.c.* (od 1. do >208,71. tygodnia) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Remodulin. Masę ciała pacjentów przyjęto na poziomie 74,1 kg (średnia ważona waga wyznaczona na podstawie badania Chin 2014).

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2013 z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application. Modelowanie przeprowadzono w oparciu o Model Markowa, uwzględniający dane kosztowe dla preparatów epoprostenol i treprostinil. Za miarę korzyści zdrowotnych przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS), prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia, lata życia skorygowane jakością (QALY). Strukturę modelu Markowa przyjęto w oparciu o możliwy przebieg życia pacjenta z PAH (Hiremath 2010, Barst 1996, Keogh 2007). Cechą modelu Markowa jest modelowanie przebiegu życia z uwzględnieniem rozłącznych stanów zdrowia (tj. w danym momencie pacjent może znajdować się wyłącznie w jednym stanie modelu). Długość cyklu modelu przyjęto na poziomie 3 miesiące. Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że krzywa przeżycia chorych jest wygasająca dla długości projekcji bliskiej 160 cyklom (odsetek przeżycia na poziomie ok. 5%).

W modelu uwzględniono następujące stany, w których może znaleźć się pacjent:

- leczeni EPR lub TRE (PRZED PROGRESJĄ),
- nieleczeni EPR lub TRE (PO PROGRESJI),
- zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach trzymiesięcznych. Zdarzenia, takie jak dyskontynuacja leczenia albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem miesiąca. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych.

Rysunek 3. Schemat modelu w analizie wnioskodawcy

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan PRZED PROGRESJĄ. Stan ten nie jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, nie może do niego powrócić. W stanie PRZED PROGRESJĄ chory może pozostać do momentu dyskontynuacji leczenia (wówczas przechodzi do stanu PO PROGRESJI) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). Prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie PRZED PROGRESJĄ w danym cyklu wyznaczono na podstawie iloczynu prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia. Biorąc pod uwagę 4-letni odsetek chorych dyskontynuujących leczenie, prawdopodobnie po okresie 9 lat żaden chory nie będzie znajdował się w stanie PRZED PROGRESJĄ.

Stan PO PROGRESJI jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory otrzymuje leczenie w postaci kolejnych linii leczenia (czyli pozostaje w tym stanie) lub do śmierci (stan ZGON). Koszt kolejnych linii leczenia nie jest kosztem różniącym, przyjęto więc, że chorzy będą otrzymywali ambrisentan. Prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie PO PROGRESJI w danym cyklu, wyznaczono na podstawie iloczynu prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego oraz jedności pomniejszonej o prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PRZED PROGRESJĄ oraz PO PROGRESJI. Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych.

W analizie za miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono analizę w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

Analiza minimalizacji-kosztów

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę następujących założeń:

- Stopa dyskonta kosztów
 - Stopa w wysokości 0%
- Horyzont czasowy analizy
 - Estymowany czas leczenia epoprostenolem – 9 lat
 - Horyzont innych analiz ekonomicznych włączonych w przeglądzie – 3 lata
- Masa ciała chorych
 - Min w publikacji Chin 2014 – 53,70 kg
 - Max w publikacji Chin 2014 – 110,70 kg
- Sposób liczenia kosztu leku Veletri
 - Dawkowanie w oparciu o zużywaną liczbę fiolek leku
- Sposób liczenia kosztu leku Remodulin
 - Dawkowanie w oparciu o wyniki Hiremath 2010
- Sposób podania leku Remodulin
 - Podanie dożylnie
- Dopasowanie krzywej OS
 - Rozkład Gamma
- Dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi
 - Na podstawie Benza 2013
- Kolejna linia leczenia
 - EPR lub TRE dożywno

Analiza CUR

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę następujących założeń:

- Stopa dyskonta kosztów
 - Stopa w wysokości 0%
- Stopa dyskonta efektów zdrowotnych
 - Stopa w wysokości 0%
- Horyzont czasowy analizy
 - Estymowany czas leczenia epoprostenolem – 9 lat
 - Horyzont innych analiz ekonomicznych włączonych w przeglądzie – 3 lata
- Masa ciała chorych

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

- Min w publikacji Chin 2014 – 53,70 kg
- Max w publikacji Chin 2014 – 110,70 kg
- Sposób liczenia kosztu leku Veletri
 - Dawkowanie w oparciu o zużywaną liczbę fiolek leku
- Sposób liczenia kosztu leku Remodulin
 - Dawkowanie w oparciu o wyniki Hiremath 2010
- Sposób podania leku Remodulin
 - Podanie dożylnie
- Dopasowanie krzywej OS
 - Rozkład Gamma
- Dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi
 - Na podstawie Benza 2013
- Jakość życia chorych
 - Min na podstawie Keogh 2007
 - Max na podstawie Keogh 2007
- Kolejna linia leczenia
 - EPR lub TRE dożywotnio

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	40 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	3 miesiące	W Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego badania nieinwazyjne wykonuje się co 3-6 miesięcy.
Dawka EPR	Od 2,55 (1 dzień) do 30,00 (>365,25 dzień) ng/kg/min	Badanie Chin 2014; badanie Chakinala 2013
Dawka TRE	Od 10,60 (1 tydzień) do 72,76 (≥12,00 tydzień) ng/kg/min	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin
Dawka dobową rozcieńczalnika (infuzja dożylna)	100,00 ml	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri; Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin
Dawka dobową rozcieńczalnika (infuzja podskórna)	0,00 ml	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin
Dawka dobową ambrisentatnu	10,00 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Volibris
CZN leku Veletri 0,5 mg (z RSS)		Dane dostarczone przez Zamawiającego
CZN leku Veletri 0,5 mg (bez RSS)		Dane dostarczone przez Zamawiającego
CZN leku Veletri 1,5 mg (z RSS)		Dane dostarczone przez Zamawiającego
CZN leku Veletri 1,5 mg (bez RSS)		Dane dostarczone przez Zamawiającego
CH/mg TRE	666,25 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych; dane refundacyjne NFZ (styczeń-listopad 2013 r.)
CH/ml rozcieńczalnika		Dane dostarczone przez Zamawiającego
CH/ml rozcieńczalnika (perspektywa NFZ)	0,02 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych; dane refundacyjne NFZ (styczeń-listopad 2013 r.)
Cena detaliczna/ml rozcieńczalnika (bez RSS, perspektywa NFZ + pacjent)	0,05 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych; dane refundacyjne NFZ (styczeń-listopad 2013 r.)
CH/mg ambrisentanu	49,45 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych; dane refundacyjne NFZ (styczeń-listopad 2013 r.)
Koszt pompy infuzyjnej CADD Legacy PCA model 6300	6 050,00 PLN (NFZ+P bez RSS)	Dane dostarczone przez Zamawiającego
Koszt pompy infuzyjnej CADD MS-3	8 640,00 PLN (NFZ+P bez RSS)	Dane dostarczone przez dystrybutora

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt zestawu do infuzji do pompy infuzyjnej CADD Legacy PCA model 6300	59,40 PLN (NFZ+P bez RSS)	Dane dostarczone przez Zamawiającego
Koszt zestawu do infuzji do pompy infuzyjnej CADD MS-3	46,09 PLN (NFZ+P bez RSS)	Dane dostarczone przez dystrybutora
Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją	1 300,00	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne; Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego	468,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ 05/2014/DGL z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe); Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku
Roczny koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego	5 616,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ 05/2014/DGL z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe); Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku
Koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, przeliczony na cykl	1 404,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ 05/2014/DGL z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe); Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku
Jakość życia w stanie PORZED PROGRESJĄ	0,62	Hiremath 2010; Barst 1996; Keogh 2007
Jakość życia w stanie PO PROGRESJI	0,56	Hiremath 2010; Barst 1996; Keogh 2007
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTM
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTM

Ograniczenia według wnioskodawcy

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”

„Przyjęcie parametrów klinicznych (masa ciała) dla chorych na podstawie badania Chin 2014 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.”

„Kolejne ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe.”

„Zgodnie z opinią eksperta w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, w polskiej praktyce klinicznej, infuzja podskórna jest znacznie bardziej rozpowszechnionym sposobem podawania TRE niż infuzja dożylna. W analizie podstawowej przyjęto więc, że chorzy otrzymują TRE w infuzji podskórnej, a w analizie wrażliwości testowano sytuację w której chorzy otrzymują TRE w infuzji dożylniej.”

„Przypuszczać można, że zarówno EPR, jak i TRE podawany w infuzji podskórnej są bezpieczniejsze od TRE podawanego w infuzji dożylniej, a więc założono, że leki rozważane w analizie podstawowej mają podobny profil bezpieczeństwa.”

„Przyjęto, że w przypadku leków stosowanych w infuzji dożylniej chory zużywa 100 ml rozcieńczalnika dziennie (wynika to ze sposobu przyrządzania stężenia ostatecznego (ng/ml)), a więc używa pojemnika o objętości 100 ml.”

„Przyjęto, że w analizie podstawowej leki podawane w ciągłej infuzji dożylniej podawane są za pomocą pompy CADD Legacy PCA 6300, natomiast leki podawane w ciągłej infuzji podskórnej podawane są za pomocą pompy CADD MS-3.”

„W przypadku stosowania produktu Veletri (EPR) oraz produktu Remodulin (TRE) podawanego w infuzji dożylniej, przyjęto, że zestaw do infuzji wymieniany jest codziennie, natomiast w przypadku TRE podawanego w infuzji podskórnej co 3 dni.”

„Na podstawie Zaleceń Komisji Higieny Szpitalnej i Zapobiegania Infekcjom przy Instytucie Roberta Kocha dotyczących zapobiegania infekcjom związanym z obecnością cewników naczyniowych przyjęto konserwatywnie, że zmiana cewnika następuje dwa razy w ciągu roku.”

„Przyjęto, że hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki EPR wynosi 5,65 dnia, natomiast hospitalizacja związana z rozpoczęciem leczenia TRE wynosi 1 dzień.”

„Przyjęto konserwatywnie, że po dyskontynuacji leczenia EPR lub TRE, następuje leczenie ambrisentanem aż do śmierci. W analizie wrażliwości rozważono sytuację w której chorzy leczeni są EPR i TRE dożywotnio (wariant ten jest korzystniejszy z uwagi na fakt, iż EPR jest opcją tańszą od TRE. Oba warianty prowadzą do tego samego wniosku odnośnie opłacalności). W niniejszej analizie założono ponadto, że chorzy przyjmować będą ambrisentan w dawce 10 mg dziennie.”

„Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Podmiot odpowiedzialny określił populację zgodną z ChPL oraz uzgodnionym programem lekowym tzn.: chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO/NYHA III lub IV.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów opierając się na porównaniu pośrednim, obciążonym dużym ryzykiem błędu. Dla epoprostenolu uwzględniono dane z badania Barst 1996, a dla treprostinilu dane z badania Hiremath 2010 i Simonneau 2002.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (NFZ + pacjenta).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zakłada się, że leczenie epoprostenolem chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym będzie odbywać się w ramach programu lekowego w warunkach lecznictwa zamkniętego. W związku z tym udział pacjentów

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		w partycypacji kosztów wydaje się znikomy i dotyczy kosztu pomp infuzyjnych oraz zestawów do infuzji.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Nie	Dla analizy porównującej epoprostenol z treprostinilem nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednie tych schematów. W przypadku porównania epoprostenol vs treprostinil analizę ekonomiczną oparto o wyniki odmiennych badań klinicznych oceniających wskazane terapie.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analiza została przeprowadzona w horyzoncie dożywotnym. Przyjęto czas modelowania równy 160 trzy-miesięcznym cyklom, co przekłada się na 40-letni horyzont czasowy. Zgodnie z modelem wnioskodawcy, krzywa przeżycia chorych jest wygasająca dla długości projekcji bliskiej 160 trzy-miesięcznym cyklom (odsetek przeżycia na poziomie ok. 5%). Mediana czasu przeżycia chorych w badaniu <i>D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study. Ann Intern Med 1991;115:343-9</i> dla populacji z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wyniosła 2,8 roku. W przypadku pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej NYHA III lub IV mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 31,5 oraz 6 mies.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizie wnioskodawcy użyteczność stanów zdrowia oparto na trzech odnalezionych w toku przeglądu systematycznego badaniach oceniających jakość życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym (m.in. w klasie czynnościowej WHO/NYHA III lub IV), w tym: Keogh 2007, McKenna 2008 i Shafazand 2004. Jakość życia mierzono przy pomocy kwestionariusza SF-36, skali CAMPHOR oraz metod SG i VAS. Ograniczeniem danych z ww. badań jest przyjęcie użyteczności z różnych źródeł, co wiąże się z zastosowaniem różnych metod ich wyznaczania (SF-36, CAMPHOR, SG i VAS). Powyższe ograniczenia obniżają wiarygodność analizy. W analizie podstawowej Wnioskodawca przyjął założenie, że chorzy otrzymują epoprostenol w infuzji dożylniej, z kolei treprostinil w infuzji podskórnej, przy braku różnic w efektach zdrowotnych. Ze względu na krótszy czas podania treprostinilu s.c. oraz porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczność (zgodnie z założeniem Wnioskodawcy) względem epoprostenolu i.v., ta forma terapii wydaje się wygodniejsza dla pacjenta oraz personelu medycznego. Ponadto może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów oraz może prowadzić do oszczędności

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>w systemie ochrony zdrowia.</p> <p>Powołując się na opinię eksperta [REDAKTOR] należy przyjąć, że ww. założenia Agencji są poprawne: „(...) lekiem pierwszego wyboru dla większości chorych tej grupy pozostanie lek treprostynil. Wynika to z łatwiejszej obsługi drogi podażowej podskórnej oraz większej stabilności treprostynilu. Podaż podskórna pozbawiona jest również ryzyka bakteriemii (...)”.</p> <p>Jednakże żadne z badań włączonych do analizy nie zawiera jakiegokolwiek oceny jakości życia w tym aspekcie. Wnioskodawca nie podaje także żadnych dodatkowych wyników dotyczących jakości życia.</p>
Czy stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, wiarygodność przedstawionej ekonomicznej?*	TAK	<p>W ramach analizy wrażliwości nie testowano ceny hurtowej brutto preparatu Remodulin (treprostynil). Z danych komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację leku treprostynil, są znacznie niższe niż wskazywałaby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ.</p>

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Uwagi analityków AOTM

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy wykonano porównanie terapii wnioskowanej epoprostenol vs treprostynil, jednak dla tego porównania nie odnaleziono opublikowanych badań z randomizacją porównujących bezpośrednio epoprostenol z treprostynilem.

Natomiast wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów na podstawie wyników oddzielnych (porównanie pośrednie), odnalezionych w przeglądzie systematycznym badań klinicznych – Barst 1996 (dla epoprostenolu) oraz Hiremath 2010 i Simonneau 2002 (dla treprostynilu).

Użyteczność stanów zdrowia oparto na trzech odnalezionych w toku przeglądu systematycznego badaniach oceniających jakość życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym (m.in. w klasie czynnościowej WHO/NYHA III lub IV), w tym: Keogh 2007, McKenna 2008 i Shafazand 2004.

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie użyteczności z różnych źródeł. Mianowicie jakość życia mierzono przy pomocy kwestionariusza SF-36, skali CAMPHOR oraz metod SG i VAS, co wiąże się z zastosowaniem różnych metod ich wyznaczania.

Ponadto w analizie podstawowej przyjęto założenie, że chorzy otrzymują epoprostenol w infuzji dożylniej, natomiast treprostynil w infuzji podskórnej, przy braku różnic w efektach zdrowotnych.

Ze względu na krótszy czas podania treprostynilu s.c. oraz porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczność względem epoprostenolu i.v., ta forma terapii wydaje się wygodniejsza dla pacjenta oraz personelu medycznego. Ponadto może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów oraz może prowadzić do oszczędności w systemie ochrony zdrowia.

Populacja

W analizie minimalizacji kosztów oraz analizie CUR dane dotyczące skuteczności klinicznej dla epoprostenolu zaczerpnięto z prospektywnego badania z randomizacją Barst 1996. Natomiast dane dotyczące skuteczności klinicznej dla treprostynilu zaczerpnięto z dwóch prospektywnych badań z randomizacją Hiremath 2010 i Simonneau 2002.

Podmiot odpowiedzialny określił populację zgodną z ChPL oraz uzgodnionym programem lekowym tzn.:

chorzy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO/NYHA III lub IV.

Koszty

W ramach analizy wrażliwości nie testowano ceny hurtowej brutto preparatu Remodulin (treprostinil). Analizując dane z komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację leku treprostinil, są znacznie niższe niż wskazywałyby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ. Alternatywną wycenę kosztu treprostinilu przedstawiono w Rozdziale „4.5.4. Obliczenia Własne Agencji”.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza minimalizacji-kosztów

Tabela 36. Zestawienie kosztów dla porównania terapii EPR vs TRE, w dożywotnim horyzoncie czasowym (z RSS)

	EPR vs TRE	
	EPR	TRE
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	-	-
Perspektywa NFZ		
Koszty całkowite (PLN)		2 203 392,56
w tym: koszt leku		2 202 944,09
koszt rozcieńczalnika	1 944,45 ()	0,00
koszt hospitalizacji	9 840,09 ()	448,47
Perspektywa NFZ + pacjent		
Koszty całkowite (PLN)		2 236 008,14
w tym: koszt leku		2 202 944,09
koszt rozcieńczalnika	5 249,52 ()	0,00
koszt pomp do infuzji	11 594,98 ()	16 558,78
koszt zestawów do infuzji	62 075,24 ()	16 056,79
koszt hospitalizacji	9 840,09 ()	448,47

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii EPR vs TRE, w dożywotnim horyzoncie czasowym (z RSS)

Parametr	EPR vs TRE
Różnica wyników zdrowotnych	-
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów całkowitych (PLN)	
w tym: koszt leku	
koszt rozcieńczalnika	1 944,45 ()
koszt hospitalizacji	9 391,62 ()
Perspektywa NFZ + pacjent	
Różnica kosztów całkowitych (PLN)	
w tym: koszt leku	
koszt rozcieńczalnika	5 249,52 ()
koszt pomp do infuzji	-4 963,80 ()
koszt zestawów do infuzji	46 018,44 ()
koszt hospitalizacji	9 391,62 ()

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenolu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania treprostinilu, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: ██████████ PLN;
- z RSS wyniesie: ██████████ PLN.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenolu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania treprostinilu, z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS wyniesie: ██████████
- z RSS wyniesie: ██████████

Analiza CUR

Tabela 38. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania terapii EPR vs TRE, w dożywotnim horyzoncie czasowym (z RSS)

Efekty zdrowotne	EPR vs TRE	
	EPR	TRE
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	4,61	4,61
Perspektywa NFZ		
Koszty całkowite (PLN)	██████████	2 995 093,45
w tym: koszt leku	██████████	2 202 944,09
koszt rozcieńczalnika	1 944,45 (████)	0,00
koszt hospitalizacji	9 840,09	448,47
koszt diagnostyki i monitorowania	16 068,26	16 068,26
koszt kolejnych linii leczenia	752 240,95	752 240,95
kosz diagnostyki i monitorowania kolejnych linii leczenia	23 391,69	23 391,69
Perspektywa NFZ + pacjent		
Koszty całkowite	██████████ ██████████	3 027 709,03
w tym: koszt leku	██████████ ██████████	2 202 944,09
koszt rozcieńczalnika	5 249,52 (████)	0,00
koszt pomp do infuzji	11 594,98 (████)	16 558,78
koszt zestawów do infuzji	62 075,24 █████	16 056,79
koszt hospitalizacji	9 840,09	448,47
koszt diagnostyki i monitorowania	16 068,26	16 068,26
koszt kolejnych linii leczenia	752 240,95	752 240,95
kosz diagnostyki i monitorowania kolejnych linii leczenia	23 391,69	23 391,69

Tabela 39. Wyniki analizy CUR dla porównania terapii EPR vs TRE, w dożywotnim horyzoncie czasowym (z RSS)

Parametr	EPR vs TRE	
	EPR	TRE
Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 0	
Perspektywa NFZ		
Różnica kosztów [PLN]	██████████ ██████████	
CUR [PLN/QALY]	██████████ (██████████)	650 043,17
ICUR [PLN/QALY]	-	
Perspektywa NFZ + pacjent		

Różnica kosztów [PLN]		
CUR [PLN/QALY]		657 121,92
ICUR [PLN/QALY]	-	

W analizie CUR wykazano, że epoprostenol (stosowany w programie lekowym) jest strategią tańszą, ale równie efektywną w porównaniu z treprostinilem.

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi z perspektywy NFZ:

- [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] zł (z RSS) oraz 650 043,17 zł w przypadku stosowania treprostinilu.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] zł (z RSS) oraz 657 121,92 zł w przypadku stosowania treprostinilu.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

Porównanie	Opakowanie	Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ**	
		NFZ	NFZ + pacjent
z RSS			
EPR vs. TRE	Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka	[redacted]	[redacted]
	Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka	[redacted]	[redacted]
bez RSS			
EPR vs. TRE	Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka	326,28	319,67
	Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka	978,83	959,02

Cena zbytu netto produktu leczniczego Veletri (epoprostenol) zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: [redacted] PLN (proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg, 1 fiolka, EAN 5909991089085); [redacted] PLN (proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg, 1 fiolka, EAN 5909991089092);

* Cena zbytu netto epoprostenolu, przy której różnica kosztów EPR – TRE = 0 PLN

** Cena zbytu netto epoprostenolu przy, której CUR dla epoprostenolu nie jest wyższy od CUR dla treprostinilu.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania terapii epoprostenol stosowany w ramach programu lekowego, a treprostinil – argumentując to brakiem różnic w profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania EPR vs TRE – argumentując to brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad alternatywnymi technologiami medycznymi – tj. między epoprostenolem a treprostinilem.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania EPR vs TRE, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol przy, której CUR dla epoprostenolu nie jest wyższy od CUR dla treprostinilu jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania EPR vs. TRE w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy (wersja z RSS)

Nazwa parametru		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alternatywna)	Koszt inkrementalny (PLN)		Koszt całkowity (PLN)	
				EPO vs. TRE	Zmiana względem analizy podstawowej [%]	EPR	TRE
Perspektywa NFZ							
Wartość z analizy podstawowej		-	-				2 203 392
Stopa dyskonta kosztów	Stopa w wysokości 0%	5,00%	0,00%				2 549 804
Horyzont czasowy analizy [lata]	Estymowany czas leczenia epoprostenolem	40	9				2 203 165
	Moment wygasania krzywej OS dla epoprostenolu		40				2 203 392
Masa ciała chorych [kg]	Min w publikacji Chin 2014	74,13	53,70				1 596 196
	Max w publikacji Chin 2014		110,70				3 290 006
Sposób liczenia kosztu leku Veletri	Dawkowanie w oparciu o zużywaną liczbę fiolek leku	mg	fiołki				2 203 392
Sposób liczenia kosztu leku Remodulin	Dawkowanie w oparciu o wyniki Hiermath 2010	Chpl	Hiermath 2010				5 188 473
Sposób podania leku Remodulin	Podanie dożylnie	s.c.	i.v.				2 212 654
Dopasowanie krzywej OS	Rozkład Gamma	Weibull	Gamma				2 203 012
Dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi	Na podstawie Benza 2013	1,54%	3,13%				1 432 803
Czas leczenia EPR, TRE	Dożywni	n/d	n/d				6 608 767
Perspektywa NFZ + pacjent							
Wartość z analizy podstawowej		-	-				2 236 008
Stopa dyskonta kosztów	Stopa w wysokości 0%	5,00%	0,00%				2 584 433
Horyzont czasowy analizy [lata]	Estymowany czas leczenia epoprostenolem	40	9				2 235 779
	Moment wygasania krzywej OS dla epoprostenolu		40				2 236 008
Masa ciała chorych [kg]	Min w publikacji Chin 2014	74,13	53,70				1 628 811
	Max w publikacji Chin 2014		110,70				3 322 622
Sposób liczenia kosztu leku Veletri	Dawkowanie w oparciu o zużywaną liczbę fiolek leku	mg	fiołki				2 236 008
Sposób liczenia kosztu leku Remodulin	Dawkowanie w oparciu o wyniki Hiermath 2010	Chpl	Hiermath 2010				5 221 089
Sposób podania leku Remodulin	Podanie dożylnie	s.c.	i.v.				2 289 629
Dopasowanie krzywej OS	Rozkład Gamma	Weibull	Gamma				2 235 589

Nazwa parametru		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alternatywna)	Koszt inkrementalny (PLN)		Koszt całkowity (PLN)	
				EPO vs. TRE	Zmiana względem analizy podstawowej [%]	EPR	TRE
Dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi	Na podstawie Benza 2013	1,54%	3,13%				1 460 916
Czas leczenia EPR, TRE	Dożywotni	n/d	n/d				6 664 983

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent) – sposób liczenia kosztu leku Remodulin (dawkowanie w oparciu o wyniki Hiremath 2010); czas leczenia EPR, TRE (dożywotni); stopa dyskonta kosztów (stopa w wysokości 0%); masa ciała chorych (minimalna w publikacji Chin 2014); masa ciała chorych (maksymalna w publikacji Chin 2014); dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie Benza 2013), miały największy wpływ na zmianę wyniku z analizy podstawowej. W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości o mniej niż 5%.

Analiza CUR

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent) – czas leczenia TRE, EPR (dożywotni); stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych; horyzont czasowy analizy (estymowany czas przed progresją epoprostenolem); masa ciała chorych (minimalna w publikacji Chin 2014); masa ciała chorych (maksymalna w publikacji Chin 2014); dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie Benza 2013); jakość życia chorych (minimalna na podstawie Keogh 2007); jakość życia chorych (maksymalna na podstawie Keogh 2007), miały największy wpływ na zmianę wyników z analizy podstawowej w przypadku EPR.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie ekonomicznej nie testowano ceny hurtowej brutto preparatu Remodulin (treprostinil). Z danych komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację treprostinilu, są znacznie niższe niż wskazywałaby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ. Alternatywna wycena kosztu treprostinilu wynosi 333,30 PLN. (średnia ważona CHB/mg).

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając koszt [w PLN]:

- CZN leku Veletri 0,5 mg (z RSS):
- CZN leku Veletri 0,5 mg (bez RSS):
- CZN leku Veletri 1,5 mg (z RSS):
- CZN leku Veletri 1,5 mg (bez RSS):
- Średnia ważona CHB/mg leku Remodulin: 333,30,
- Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją: 1 300,00,
- Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego: 468,00.

Założenia do powyższych wyliczeń:

- Koszt leku Veletri na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego,
- Koszt leku Remodulin na podstawie danych z komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014,
- Sposób podania leku Veletri: infuzja dożylna,
- Sposób podania leku Remodulin: infuzja podskórna,
- Masa ciała pacjentów: 74,13 na podstawie badania Chin 2014.
- Wytworzenie stałego dostępu naczyniowego z użyciem cewnika typu Broviac, Hickman lub Groshong z hospitalizacją na podstawie Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne; Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku,
- Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 05/2014/DGL z dnia 12 lutego 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe); Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku.

Analiza minimalizacji-kosztów**Tabela 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii EPR vs TRE, w dożywotnim horyzoncie czasowym (z RSS)**

Parametr	EPR vs TRE
Różnica wyników zdrowotnych	-
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów całkowitych (PLN)	
w tym: koszt leku	
koszt rozcieńczalnika	1 944,45 ()
koszt hospitalizacji	9 391,62 ()
Perspektywa NFZ + pacjent	
Różnica kosztów całkowitych (PLN)	
w tym: koszt leku	
koszt rozcieńczalnika	5 249,52 ()
koszt pomp do infuzji	-4 963,80 ()
koszt zestawów do infuzji	46 018,44 ()
koszt hospitalizacji	9 391,62 ()

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenolu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania treprostinilu, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: () PLN;
- z RSS wyniesie: () PLN.

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenolu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania treprostinilu, z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS wyniesie: () PLN;
- z RSS wyniesie: () PLN.

Analiza CUR**Tabela 43. Wyniki analizy CUR dla porównania terapii EPR vs TRE, w dożywotnim horyzoncie czasowym (z RSS)**

Parametr	EPR vs TRE	
	EPR	TRE
Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 0	
Perspektywa NFZ		
Różnica kosztów [PLN]		
CUR [PLN/QALY]	()	411 109,38
ICUR [PLN/QALY]	-	
Perspektywa NFZ + pacjent		
Różnica kosztów [PLN]		
CUR [PLN/QALY]	()	418 188,13
ICUR [PLN/QALY]	-	

W analizie CUR wykazano, że epoprostenol (stosowany w programie lekowym) jest strategią tańszą (z RSS) lub droższą (bez RSS) i równie efektywną w porównaniu z treprostinilem.

W przypadku stosowania dazatyribu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi z perspektywy NFZ:

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

- [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] zł (z RSS) oraz 411 109,38 zł w przypadku stosowania treprostinilu.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] zł (z RSS) oraz 418 188,13 zł w przypadku stosowania treprostinilu.

Wyniki analizy progowej

Tabela 44. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

Porównanie	Opakowanie	Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ**	
		NFZ	NFZ + pacjent
z RSS			
EPR vs. TRE	Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka	[redacted]	[redacted]
	Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka	[redacted]	[redacted]
bez RSS			
EPR vs. TRE	Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka	162,38	155,78
	Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka	487,14	467,33

Cena zbytu netto produktu leczniczego Veletri (epoprostenol) zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: [redacted] PLN (proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg, 1 fiolka, EAN 5909991089085); [redacted] PLN (proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg, 1 fiolka, EAN 5909991089092);

* Cena zbytu netto epoprostenolu, przy której różnica kosztów EPR – TRE = 0 PLN

** Cena zbytu netto epoprostenolu przy, której CUR dla epoprostenolu nie jest wyższy od CUR dla treprostinilu.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania terapii epoprostenol stosowany w ramach programu lekowego, a treprostinil – argumentując to brakiem różnic w profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania EPR vs TRE – argumentując to brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad alternatywnymi technologiami medycznymi – tj. między epoprostenolem a treprostinilem.

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania EPR vs TRE, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol przy, której CUR dla epoprostenolu nie jest wyższy od CUR dla treprostinilu jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji-kosztów oraz analizę CUR w dożywnym horyzoncie czasowym dla porównania terapii: epoprostenol finansowanego w ramach programu lekowego vs. treprostinil w populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV.

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenol, a kosztem stosowania treprostinilu:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: [redacted] PLN;

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

- z RSS wyniesie: [redacted] PLN;

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS wyniesie: [redacted] PLN;
- z RSS wyniesie: [redacted] PLN.

W przypadku stosowania epoprostenolu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi:

z perspektywy NFZ:

- [redacted] PLN (bez RSS) i [redacted] PLN (z RSS) oraz **650 043,17** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- [redacted] PLN (bez RSS) i [redacted] PLN (z RSS) oraz **657 121,92** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy minimalizacji kosztów wskazują, że największy wpływ na zmianę wyniku z analizy podstawowej miało przyjęcie następujących założeń – sposób liczenia kosztu leku Remodulin (dawkowanie w oparciu o wyniki Hiremath 2010); czas leczenia EPR, TRE (dożywni); stopa dyskonta kosztów (stopa w wysokości 0%); masa ciała chorych (minimalna w publikacji Chin 2014); masa ciała chorych (maksymalna w publikacji Chin 2014); dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie Benza 2013).

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy CUR wskazują, że największy wpływ na zmianę wyniku z analizy podstawowej miało przyjęcie następujących założeń – czas leczenia TRE, EPR (dożywni); stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych; horyzont czasowy analizy (estymowany czas przed progresją epoprostenolem); masa ciała chorych (minimalna w publikacji Chin 2014); masa ciała chorych (maksymalna w publikacji Chin 2014); dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie Benza 2013); jakość życia chorych (minimalna na podstawie Keogh 2007); jakość życia chorych (maksymalna na podstawie Keogh 2007).

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 oraz §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny i wynosi:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS: **326,28** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i **978,83** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka);
- z RSS: [redacted] PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i [redacted] PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka);

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS: **319,67** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i **959,02** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka);
- z RSS: [redacted] PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i [redacted] PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka).

W ramach obliczeń własnych przyjęto alternatywny koszt treprostinilu na poziomie 333,30 PLN (średnia ważona CHB/mg).

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenol, a kosztem stosowania treprostinilu:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: [redacted] PLN;
- z RSS wyniesie: [redacted] PLN.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS wyniesie: [redacted] PLN;
- z RSS wyniesie: [redacted] PLN.

W przypadku stosowania epoprostenolu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi:

z perspektywy NFZ:

- [redacted] PLN (bez RSS) i [redacted] PLN (z RSS) oraz **411 109,38** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- [redacted] zł (bez RSS) i [redacted] PLN (z RSS) oraz **418 188,13** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 oraz §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny i wynosi:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS: **162,38** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i **487,14** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka);
- z RSS: [redacted] PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i [redacted] PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka);

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS: **155,78** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i **467,33** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka);
- z RSS: [redacted] PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiołka) i [redacted] PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiołka).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci, chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO.

Do leczenia II rzutu epoprostenolem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:

- 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub
- 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.

Wnioskodawca przedstawił **szacowanie docelowej liczebności** populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, przeprowadzone na podstawie liczby chorych leczonych obecnie treprostinilem (TRE). Uzasadnio to faktem, że profil bezpieczeństwa i skuteczność treprostinilu jest taka sama jak epoprostenolu, w związku z czym chorzy obecnie kwalifikowani do leczenia treprostinilem mogliby być też kwalifikowani do leczenia EPR. Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana została obliczona przy wykorzystaniu danych zaprezentowanych przez prof. Marcina Kurzynę na Trzeciej Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Wykazano, iż liczebność populacji chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej II-IV według WHO, szacuje się 1881 - 1972 pacjentów.

Liczebność populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 58 (56-70) w 2015 roku oraz 60 (58;79) pacjentów w 2016 r. Szacowana liczba pacjentów leczonych epoprostenolem wynosi w latach 2015-2016: 19 i 28 pacjentów w wariantach najbardziej prawdopodobnym oraz 18-24 i 27-38 pacjentów w wariantach skrajnych.

W tabeli (Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej) poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej wraz z informacją dotyczącą głównych założeń i źródeł danych, na podstawie których wnioskodawca dokonał oszacowania.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym oraz nowym. **Scenariusz istniejący** zakłada finansowanie produktu: Remodulin (treprostinil, TRE) oraz brak finansowania produktu leczniczego Veletri (epoprostenol). **Scenariusz nowy** natomiast odpowiada sytuacji, w której oprócz interwencji stosowanej obecnie, w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (scenariusz istniejący) finansowany będzie również lek Veletri (epoprostenol).

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: **najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny**, które są zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej.

Komparatorem wybranym przez wnioskodawcę w scenariuszu nowym, jest produkt Remodulin. Uwzględniono dwie możliwości przejęcia udziałów rynkowych przez produkt Veletri. W przypadku populacji chorych rozpoczynających leczenie, założono że wielkość refundacji produktu Veletri osiągnie 50% popytu rynkowego, uzasadniając to faktem, że epoprostenol jest znacznie tańszy od dostępnego treprostinilu. Drugi wariant zakłada, że nastąpi przejęcie udziałów od komparatora tj. zmiany terapii komparatorem na terapię epoprostenolem. W tym przypadku założono, że przejęcie rynki nastąpi na poziomie 30% w roku 2015 i 20% w roku 2016.

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

Ponadto, podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do zawarcia umowy podziału ryzyka, w ramach której obniżona zostanie cena zbytu netto leku epoprostenol.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości w której testowano zmienność następujących parametrów:

- dawkowanie epoprostenolu,
- udział w rynku epoprostenolu (chorzy rozpoczynający leczenie),
- udział w rynku epoprostenolu przejęty od treprostinilu,
- dawkowanie epoprostenolu u chorych, którzy wcześniej leczeni byli treprostinilem.

Tabela 45. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z określeniem zmienności danych

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	
Dawkowanie EPR	Rzeczywiste zużycie mg	Dawkowanie policzone zgodnie ze zużyciem fiolek w ciągu 48h	
Udział w rynku EPR (chorzy rozpoczynający leczenie)	0,5	0,3	0,4
Udział w rynku EPR przejęty od TRE	0,3	0,1	0,1
Dawkowanie EPR u chorych, którzy wcześniej leczeni byli TRE	jak dla chorych rozpoczynających leczenie EPR	Dawkowanie jak dla chorych kontynuujących leczenie EPR	

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków;
- koszty rozcieńczalnika leku;
- koszty pomp do infuzji i zestawów do infuzji;
- koszty hospitalizacji (w tym koszt założenia cewnika Hickmana).

Tabela 46. Koszty dotyczące terapii EPR wykorzystane w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (w wariantach z RSS)

Kategoria kosztowa	EPR	
	Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna
Chorzy kontynuujący leczenie		
Koszt EPR		
EPR: Hospitalizacja	2 600,00	2 600,00
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	21 695,85
Koszt całkowity		
Chorzy zmieniający terapię		
Koszt EPR		
EPR: Hospitalizacja	4 776,20	4 776,20
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	33 795,85
Koszt całkowity		
Chorzy rozpoczynający leczenie		
Koszt EPR		
EPR: Hospitalizacja	4 776,20	4 776,20
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	33 795,85
Koszt całkowity		

Tabela 47. Koszty dotyczące terapii TRE wykorzystane w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego

Kategoria kosztowa	TRE	
	Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna
Chorzy kontynuujący leczenie		
Koszt TRE	680 330,36	680 330,36
TRE: Hospitalizacja	0,00	0,00
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	5 611,99
Koszt całkowity	680 330,36	685 942,35

Chorzy rozpoczynający leczenie		
Koszt TRE	467 283,96	467 283,96
TRE: Hospitalizacja	468,00	468,00
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	22 891,99
Koszt całkowity	467 751,96	490 643,96

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Założeniem przyjętym w niniejszej analizie było uwzględnienie populacji docelowej na podstawie populacji już leczonej komparatorem. Przyjęto ograniczenie populacji docelowej dla technologii wnioskowanej do populacji leczonych TRE. Dodatkowo dla chorych leczonych przyjęto roczny współczynnik dyskontynuacji leczenia, uwzględniony również w Analizie ekonomicznej, a tym samym dokonano podziału na chorych kontynuujących leczenie i chorych rozpoczynających leczenie”.

„Założeniem przyjętym w analizie było oszacowanie dawki TRE na podstawie najbardziej aktualnych danych dotyczących liczby zrefundowanych miligramów leku w roku 2013. Z uwagi na wiarygodność danych, na podstawie których oparto szacowanie populacji, zdecydowano się na uwzględnienie ich w liczeniu średniej dawki TRE na chorego. Założono, że dawka dla chorych kontynuujących będzie taka sama i ukształtuje się na poziomie tej z 2013 roku. W przypadku rozpoczynania leczenia TRE zdecydowano się uwzględnić dostosowywanie dawki leku”

„Założeniem przyjętym w analizie było również szacowanie dawki dla EPR. Chorych leczonych EPR podzielono na trzy grupy: chorzy rozpoczynający leczenie, chorzy zmieniający terapię z terapii treprostinilem na terapię epoprostenolem i chorzy kontynuujący leczenie. Dla każdej grupy wyznaczono oddzielne dawkowanie, na podstawie dawkowania szacowanego w ramach *Analizy ekonomicznej*”

„W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, i będzie ona stanowić podstawę limitu w tej grupie. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji”.

„Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni”.

Ograniczenia według AOTM:

1. W analizie nie uwzględniono alternatywnego rzeczywistego kosztu komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń – lipiec 2014)”.
2. W sytuacji przyjęcia alternatywnego kosztu dla TRE różnice w kosztach stają się niewielkie na co wskazują wyniki minimalizacji kosztów (CMA) po aktualizacji ceny komparatora, w związku z czym argumentacja wnioskodawcy dotycząca przejęcia udziałów w rynku „w przypadku populacji chorych rozpoczynających leczenie, założono że wielkość refundacji produktu Veletri osiągnie 50% popytu rynkowego, **uzasadniając to faktem, że epoprostenol jest znacznie tańszy od dostępnego treprostinilu. (...)**” staje się niezasadna.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	W oszacowaniu liczebności populacji w której wnioskowana technologia ma być stosowana posłużono się danymi dotyczącymi udziałów w rynku oraz wielkością populacji chorych leczonych treprostinilem. Powyższe założenia zostały dobrze uzasadnione. Jednak powołując się na aktualne dane NFZ oszacowano alternatywną liczbę populacji docelowej. Obliczenia wykonano przy założeniach metodologicznych dotyczących wariantu minimalnego w modelu wnioskodawcy. Liczebność populacji leczonych

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Remodulinem w latach 2015-2016 wyniosła od 122-135 chorych. Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) wyniesie od 42-65 pacjentów.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Założenia zawarte w analizie są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W analizie nie uwzględniono jednak alternatywnego rzeczywistego kosztu komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014)”
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca oszacował, że wielkość refundacji produktu leczniczego Veletri osiągnie 50% popytu rynkowego wśród pacjentów rozpoczynających leczenie. Uzasadnieniem tego podejścia jest fakt, że EPR jest lekiem znacznie tańszym od dostępnego TRE. Powołując się na opinię eksperta [REDAKOWANE] „Należy jednak przyjąć, że lekiem pierwszego wyboru dla większości chorych tej grupy pozostanie lek treprostinil. Wynika to z łatwiejszej obsługi drogi podaży podskórnej oraz większej stabilności treprostinilu. Podaż podskórna pozbawiona jest również ryzyka bakteriemii. Pacjenci, u których podaż podskórna jest utrudniona miejscowymi objawami, zwłaszcza bólem, mają obecnie możliwość podaży dożylną wszczepialną pompą. Wszystko to powoduje, że wskazania do stosowania eprostenolu ograniczą się do pacjentów z IV klasą czynnościową lub progresją choroby pomimo leczenia podskórnego treprostinilem przy dobrej tolerancji miejscowej wysokich dawek tego leku. Sądzę, że nie przekroczy 10 nowych pacjentów rocznie”, należy zaznaczyć, że arbitralne założenia wnioskodawcy dotyczące populacji chorych rozpoczynających leczenie są mało prawdopodobne. W sytuacji przyjęcia alternatywnego kosztu dla TRE różnice w kosztach stają się minimalne/niewielkie na co wskazują wyniki minimalizacji kosztów (CMA) w związku z czym argumentacja dotycząca przejęcia udziałów w rynku a mianowicie „W przypadku populacji chorych rozpoczynających leczenie, założono że wielkość refundacji produktu Veletri osiągnie 50% popytu rynkowego, uzasadniając to faktem, że epoprostenol jest znacznie tańszy od dostępnego treprostinilu. (...)” staje się niezasadna.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator dla epoprostenolu przyjęto treprostinil.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<u>Liczba pacjentów</u> 1. Liczba pacjentów uczestnicząca w programie lekowym i stosująca treprostinil na podstawie danych NFZ: 83 (2013) i 96 (01-08.2014) 2. Liczba pacjentów według wnioskodawcy: 58 (56-70) w 2015 roku oraz 60 (58;79) pacjentów w 2016 r. <u>Wartość refundacji</u> 3. Koszt refundacji remodulinu w scenariuszu aktualnym wg oszacowań wnioskodawcy: od 37 740 225,52 zł (2015) do 39 057 505,33 zł (2016) 4. Koszt refundacji Remodulinu na podstawie danych NFZ: 18 955 771 zł (2013) i 16 072 175 zł (01-08.2014)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK/NIE	W niniejszej analizie wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej. W analizie klinicznej nie wykazano dodatkowego efektu zdrowotnego (art 15 pkt 3 ust 1) dla epoprostenolu w porównaniu z treprostinilem.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Uzasadniono.
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie oszacowano alternatywnego rzeczywistego kosztu komparatora (treprostinilu) za mg leku, który wyliczono na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014)”
Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Nie dotyczy

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów												
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek *	1. Średnia wielkość populacji uczestnicząca w programie lekowym: 586-638 (2015-2016) 2. Średnia wielkość populacji hemodializowanej z przeciwwskazaniami do heparyny: 1 294 – 1 334												
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rok</th> <th>Wariant minimalny</th> <th>Wariant prawdopodobny</th> <th>Wariant maksymalny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2015</td> <td>56</td> <td>58</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>58</td> <td>60</td> <td>79</td> </tr> </tbody> </table>	Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny	2015	56	58	70	2016	58	60	79
Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny										
2015	56	58	70										
2016	58	60	79										
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5. Wielkość populacji uczestnicząca w programie lekowym na podstawie danych NFZ: 540 (2013) i 559 (01-08.2014) 6. Liczba pacjentów uczestnicząca w programie lekowym i stosująca treprostinil na podstawie danych NFZ: 83 (2013) i 96 (01-08.2014) 7. Przewidywana Liczba pacjentów leczonych preparatem Veletri (w oparciu o opinie ekspertów): 7-10												
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rok</th> <th>wartość średnia</th> <th>wartość minimalna</th> <th>wartość maksymalna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2015</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Rok	wartość średnia	wartość minimalna	wartość maksymalna	2015	0	0	0	2016	0	0	0
Rok	wartość średnia	wartość minimalna	wartość maksymalna										
2015	0	0	0										
2016	0	0	0										
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rok</th> <th>Wariant minimalny</th> <th>Wariant prawdopodobny</th> <th>Wariant maksymalny</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2015</td> <td>18</td> <td>19</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>27</td> <td>28</td> <td>38</td> </tr> </tbody> </table>	Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny	2015	18	19	24	2016	27	28	38
Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny										
2015	18	19	24										
2016	27	28	38										

*Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Veletri wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów w:

- leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samostannego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

- do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn

Obecnie technologia nie jest refundowana, a więc wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów u których wnioskowana technologia będzie stosowana na podstawie udziałów w rynku oraz wielkości populacji chorych leczonych treprostynolem. Przedstawiona przez Wnioskodawcę prognozowana liczba pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV leczonych epoprostenolem w ramach programu lekowego w latach 2015-2016 wynosi 19-28 pacjentów (wartości skrajne 18-38).

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, zakładającego brak objęcia refundacją produktu leczniczego Veletri w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2015-2016. W scenariuszu nowym przedstawiono sytuację w której oprócz technologii stosowanych obecnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego finansowany będzie również lek Veletri w ramach programu lekowego.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący z perspektywy płatnika oraz wspólnej bez RSS [zł]

Kategoria kosztowa	Scenariusz istniejący			
	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	2015	2016	2015	2016
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Całkowite koszty różniące*	37 744 188,60	39 061 390,14	38 216 716,14	39 541 599,74
Koszt EPR	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt TRE	37 740 225,52	39 057 505,33	37 740 225,52	39 057 505,33
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	0,00	0,00
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	472 527,53	480 209,60
EPR: Hospitalizacja	0,00	0,00	0,00	0,00
TRE: Hospitalizacja	3 963,09	3 884,81	3 963,09	3 884,81
Scenariusz minimalny				
Całkowite koszty różniące*	36 406 035,83	37 719 759,23	36 857 883,90	38 186 646,71
Koszt EPR	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt TRE	36 402 309,80	37 715 929,87	36 402 309,80	37 715 929,87
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	0,00	0,00
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	451 848,07	466 887,48
EPR: Hospitalizacja	0,00	0,00	0,00	0,00
TRE: Hospitalizacja	3 726,03	3 829,36	3 726,03	3 829,36
Scenariusz maksymalny				
Całkowite koszty różniące*	44 278 331,49	50 190 086,80	44 943 061,44	50 922 494,11
Koszt EPR	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt TRE	44 270 967,79	50 182 258,10	44 270 967,79	50 182 258,10
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	0,00	0,00
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	664 729,96	732 407,30
EPR: Hospitalizacja	0,00	0,00	0,00	0,00
TRE: Hospitalizacja	7 363,70	7 828,70	7 363,70	7 828,70

*biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnionych zakresach świadczeń

Produkt leczniczy Veletri nie jest obecnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego programu lekowego. W scenariuszu istniejącym, prognozowane wydatki zarówno z perspektywy płatnika publicznego związane ze stosowaniem leku Veletri wynoszą 0zł zarówno w wariantach z RSS jak i bez RSS.

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją preparatu Veletri (epoprostenol) w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)".

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy z perspektywy płatnika oraz wspólnej bez RSS (z uwzględnieniem RSS) [zł]

Kategoria kosztowa	Scenariusz nowy			
	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	2015	2016	2015	2016
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Całkowite koszty różniące*				
Koszt EPR				
Koszt TRE	25 626 753,18	20 819 454,84	25 626 753,18	20 819 454,84
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	646 554,62	743 980,83
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	291 998,78	250 751,70
EPR: Hospitalizacja	91 374,36	97 209,38	91 374,36	97 209,38
TRE: Hospitalizacja	1 981,54	1 942,41	1 981,54	1 942,41

Scenariusz minimalny				
Całkowite koszty różniące*				
Koszt EPR				
Koszt TRE	24 737 551,26	20 120 544,94	24 737 551,26	20 120 544,94
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	621 584,09	719 382,30
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	279 842,27	243 858,66
EPR: Hospitalizacja	87 845,40	94 039,40	87 845,40	94 039,40
TRE: Hospitalizacja	1 863,01	1 914,68	1 863,01	1 914,68
Scenariusz maksymalny				
Całkowite koszty różniące*				
Koszt EPR				
Koszt TRE	29 519 190,89	26 109 412,45	29 519 190,89	26 109 412,45
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	816 064,33	1 024 431,31
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	393 272,61	374 603,39
EPR: Hospitalizacja	115 330,33	134 764,04	115 330,33	134 764,04
TRE: Hospitalizacja	3 681,85	3 914,35	3 681,85	3 914,35

W scenariuszu nowym, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Veletri w rozważanej populacji docelowej wyniosą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:
 - z perspektywy płatnika: (bez RSS) i (z RSS)
 - z perspektywy wspólnej: (bez RSS) i (z RSS)
- w wariancie minimalnym:
 - z perspektywy płatnika: (bez RSS) i (z RSS)
 - z perspektywy wspólnej: (bez RSS) i (z RSS)
- w wariancie maksymalnym:
 - z perspektywy płatnika: (bez RSS) i (z RSS)
 - z perspektywy wspólnej: (bez RSS) i (z RSS)

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z uwzględnieniem RSS) [zł]

Kategoria kosztowa	Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne			
	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	2015	2016	2015	2016
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Całkowite koszty różniące*				
Koszt EPR				
Koszt TRE	-12 113 472,34	-18 238 050,49	-12 113 472,34	-18 238 050,49
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	646 554,62	743 980,83
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	-180 528,75	-229 457,90
EPR: Hospitalizacja	91 374,36	97 209,38	91 374,36	97 209,38
TRE: Hospitalizacja	-1 981,54	-1 942,41	-1 981,54	-1 942,41
Scenariusz minimalny				
Całkowite koszty różniące*				
Koszt EPR				
Koszt TRE	-11 664 758,54	-17 595 384,93	-11 664 758,54	-17 595 384,93
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	621 584,09	719 382,30
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	-172 005,80	-223 028,81
EPR: Hospitalizacja	87 845,40	94 039,40	87 845,40	94 039,40
TRE: Hospitalizacja	-1 863,01	-1 914,68	-1 863,01	-1 914,68
Scenariusz maksymalny				
Całkowite koszty różniące*				
Koszt EPR				
Koszt TRE	-14 751 776,90	-24 072 845,65	-14 751 776,90	-24 072 845,65
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	816 064,33	1 024 431,31
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	-271 457,34	-357 803,91
EPR: Hospitalizacja	115 330,33	134 764,04	115 330,33	134 764,04

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

TRE: Hospitalizacja	-3 681,85	-3 914,35	-3 681,85	-3 914,35
----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Veletri w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS) i [redacted] (z RSS)
 - z perspektywy wspólnej: [redacted] (bez RSS) i [redacted] (z RSS)
- w wariancie minimalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS) i [redacted] (z RSS)
 - z perspektywy wspólnej: [redacted] (bez RSS) i [redacted] (z RSS)
- w wariancie maksymalnym:
 - z perspektywy płatnika: [redacted] (bez RSS) i [redacted] (z RSS)
 - z perspektywy wspólnej: [redacted] (bez RSS) i [redacted] zł (z RSS)

Znaczne zwiększenie kosztów z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym pomiędzy rokiem 2015 a 2016 r. ([redacted]) wynika z większego udziału pacjentów przyjmujących wyższą dawkę leków a więc jednocześnie większy roczny koszt leków. W analizie założono, że średnia dawka EPR dla chorych rozpoczynających leczenie wyniesie 730,78 mg dla EPR oraz 701,36 mg dla TRE. Dla chorych kontynuujących leczenie średnia dawka EPR wyniesie 1 169,74 mg natomiast średnia dawka TRE wyniesie 1021,13 mg. Dodatkowo w analizie przyjęto, że dawkowanie w przypadku chorych, którzy zmienili terapię z obecnie stosowanej, tj. terapii TRE na terapię EPR będzie identyczne jak w przypadku chorych rozpoczynających terapię EPR (730,78 mg). Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować, że wraz ze wzrostem dawki, zwiększa się roczny koszt leku. W analizie wykazano że roczny koszt leku dla chorych rozpoczynających leczenie wyniesie odpowiednio: [redacted] zł (z RSS) dla EPR oraz 467 283,96 zł dla TRE, natomiast dla chorych kontynuujących leczenie roczny koszt EPR wyniesie: [redacted] (z RSS) oraz 680 330,36 zł dla TRE. W analizie założono, że w drugim roku finansowania największy udział w kosztach będą mieli pacjenci kontynuujący leczenie – czyli pacjenci przyjmujący wyższą dawkę leku a więc generujący wyższe koszty. W związku z tym w drugim roku finansowania wyższe koszty finansowania wynikają ze zwiększenia udziału pacjentów przyjmujących wyższą dawkę leku.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości. Przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości: scenariusz prawdopodobny z perspektywy płatnika oraz wspólnej

Kategoria kosztowa	Wynik inkrementalny [PLN] wariant prawdopodobny			
	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	2015	2016	2015	2016
Wartość z analizy podstawowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie EPR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udział w rynku EPR (chorzy rozpoczynający leczenie)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udział w rynku EPR przejęty od TRE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie EPR u chorych, którzy wcześniej leżeni byli TRE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych lekiem Remodulin w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r. Jednocześnie, przyjęto alternatywny rzeczywisty koszt komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014)”.

Oszacowanie alternatywnej liczby populacji wykonano przy założeniach metodologicznych dotyczących wariantu minimalnego w modelu wnioskodawcy. Liczebność populacji leczonych Remodulinem w latach 2015-2016 wyniosła od 122-135 chorych. Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) wyniesie od 42-65 pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, oszacowaną w oparciu o dane przesłane przez NFZ.

Tabela 54. Oszacowanie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego – obliczenia własne AOTM na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów leczonych Remodulinem na podstawie danych NFZ	Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)
2015	122	42
2016	135	65

Zaktualizowano obliczenia analizy wpływu na budżet, wykorzystując uśrednioną cenę dla preparatu Remodulin (treprostinil) obliczoną na podstawie danych komunikatu DGL za okres od stycznia do lipca 2014. Na podstawie danych przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet (na podstawie obwieszczenia MZ), stwierdzono, że w Polsce refundowane są trzy produkty stanowiące technologię alternatywną dla preparatu Veletri: Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml; Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml; Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, natomiast koszt/mg stosowania preparatów równy jest cenie hurtowej brutto/mg z obwieszczenia MZ.

Według najnowszego komunikatu NFZ (okres od stycznia do lipca 2014 roku), publikującego informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych są 3 preparaty: Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml; Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml; Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml/

Ponadto, cena hurtowa brutto/mg preparatów Remodulin, opublikowana w obwieszczeniu MZ, nie odzwierciedla rzeczywistego kosztu, jaki ponosi płatnik publiczny w związku z finansowaniem treprostinilu. Analizując dane z komunikatu DGL za okres styczeń - lipiec 2014 wynika, że rzeczywiste koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację preparatów Remodulin, są znacznie niższe niż wskazywałaby na to cena hurtowa brutto zawarta w Obwieszczeniu MZ.

Różnica pomiędzy ceną/j.m, wyznaczoną na podstawie rzeczywistej wartości refundacji a ceną/j.m z obwieszczenia MZ, wynika z istnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla wymienionych preparatów.

Tabela 55. Ceny refundowanych preparatu Remodulin na podstawie obwieszczenia MZ oraz komunikatu NFZ (za okres styczeń - lipiec 2014)

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto	Kod EAN	Liczba opakowań	Wartość refundacji	mg	mg w op.	Koszt ref./mg	Cena /j.m zgodna z obwieszczeniem MZ
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	13324,5	5909990046805	53,00	366 486,86	20	1060	345,7423	666,23
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	33311,25	5909990046850	321,14	5 336 745,92	50	16057,15	332,3595	666,25
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	66622,5	5909990046867	222,80	7 427 891,44	100	22280	333,3883	666,26

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę. Obliczenia zostały przeprowadzone z uwagi na przyjęcie w analizie wpływu na budżet błędnego założenia o braku instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatu Remodulin (treprostinil).

Poniższa tabela zawiera wyniki analizy wpływu na budżet, uwzględniające zmianę ceny/mg substancji treprostinil, odpowiadającą rzeczywistej wartości refundacji preparatów Remodulin. Uśredniona cena/j.m dla preparatu Remodulin wynosi **333,301 zł**.

Kategoria kosztowa	Alternatywny scenariusz analizy [nowa populacja, nowy koszt]	
	Perspektywa płatnika	Perspektywa wspólna

	2015	2016	2015	2016
Scenariusz nowy				
Całkowite koszty				
Koszt EPR				
Koszt TRE	26 027 302,12	22 566 244,23	26 027 302,12	22 566 244,23
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	1 406 134,47	1 733 705,02
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	667 456,84	624 048,00
EPR: Hospitalizacja	198 722,02	227 761,54	198 722,02	227 761,54
TRE: Hospitalizacja	5 857,86	6 193,70	5 857,86	6 193,70
Wydatki inkremetalne				
Całkowite koszty różniące*				
Koszt EPR				
Koszt TRE	-12 826 548,37	-20 559 109,58	-12 826 548,37	-20 559 109,58
EPR: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	1 406 134,47	1 733 705,02
TRE: pompy i zestawy do infuzji	0,00	0,00	-449 786,93	-590 951,95
EPR: Hospitalizacja	198 722,02	227 761,54	198 722,02	227 761,54
TRE: Hospitalizacja	-5 857,86	-6 193,70	-5 857,86	-6 193,70

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Veletri w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, w wariantcie bez RSS z perspektywy płatnika publicznego zostaną wygenerowane dodatkowe koszty w wysokości od [] w 2015 r. do [] (2016). W wariantcie z RSS wykazano, że finansowanie preparatu Veletri w pierwszym roku (2015) będzie wiązało się z oszczędnościami w wysokości 1,69 mln, natomiast w drugim roku finansowania (2016) będzie generowało koszty w wysokości 2,48 mln.

Analiza wykazała również, że finansowanie leku epoprostenol w ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, w wariantcie bez RSS z perspektywy wspólnej wygeneruje dodatkowe koszty w wysokości od [] mln w 2015 r. do [] mln w 2016 r. W wariantcie z RSS wykazano, że finansowanie preparatu Veletri w pierwszym roku (2015) będzie wiązało się z oszczędnościami w wysokości [] mln, natomiast w drugim roku finansowania (2016) będzie generowało koszty w wysokości [] mln.

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z zastąpieniem finansowania preparatu Remodulin przez produkt Veletri z perspektywy NFZ w latach 2015-2016 będą stanowić łącznie 9,66 mln (bez RSS) i 0,79 mln (z RSS), **czyli o ponad 23,32 mln więcej w wariantcie bez RSS, oraz 19,63 w wariantcie z RSS, niż przy przyjęciu ceny preparatu z Remodulin zgodnej z obwieszczeniem MZ.**

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z zastąpieniem finansowania preparatu Remodulin przez produkt Veletri z perspektywy wspólnej w latach 2015-2016 będą stanowić łącznie 11,88 mln (bez RSS), natomiast w wariantcie z RSS będą generować oszczędności w wysokości 0,25 mln, **czyli o ponad 24,25 mln więcej w wariantcie z RSS i 19,2 mln bez RSS niż przy przyjęciu ceny preparatu z Remodulin zgodnej z obwieszczeniem MZ.**

Znaczne zwiększenie kosztów z perspektywy wspólnej w wariantcie z RSS pomiędzy rokiem 2015 r. a 2016 r. ([]) wynika z większego udziału pacjentów przyjmujących wyższą dawkę leków a więc jednocześnie większy roczny koszt leków. W analizie założono, że średnia dawka EPR dla chorych rozpoczynających leczenie wyniesie 730,78 mg dla EPR oraz 701,36 mg dla TRE. Dla chorych kontynuujących leczenie średnia dawka EPR wyniesie 1 169,74 mg natomiast średnia dawka TRE wyniesie 1021,13 mg. Dodatkowo w analizie przyjęto, że dawkowanie w przypadku chorych, którzy zmienili terapię z obecnie stosowanej, tj. terapii TRE na terapię EPR będzie identyczne jak w przypadku chorych rozpoczynających terapię EPR (730,78 mg). Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować, że wraz ze wzrostem dawki, zwiększa się roczny koszt leku. W analizie wykazano że roczny koszt leku dla chorych rozpoczynających leczenie wyniesie odpowiednio: [] zł (z RSS) dla EPR oraz 233 764,46 zł dla TRE, natomiast dla chorych kontynuujących leczenie roczny koszt leku wyniesie: [] dla EPR (z RSS) oraz 340 343, 50 zł dla TRE. W analizie założono, że w drugim roku finansowania największy udział w kosztach będą mieli pacjenci kontynuujący leczenie – czyli pacjenci przyjmujący wyższą dawkę leku a więc generujący wyższe koszty. W związku z tym w drugim roku finansowania wyższe koszty finansowania wynikają ze zwiększenia udziału pacjentów przyjmujących wyższą dawkę leku.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO.

Populacją docelową niniejszej analizy są dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO. W analizie zdecydowano się określić wielkość tej populacji na podstawie liczby chorych leczonych obecnie treprostynilem (TRE).

Szacowana liczba pacjentów leczonych epoprostenolem wynosi w latach 2015-2016: 19 i 28 pacjentów w wariacie najbardziej prawdopodobnym oraz 18-24 oraz 27-38 pacjentów w wariantach skrajnych.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Veletri w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:

- z perspektywy płatnika: [redacted]

- z perspektywy wspólnej: [redacted]

- w wariacie maksymalnym:

- z perspektywy płatnika: [redacted]

- z perspektywy wspólnej: [redacted]

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych lekiem Remodulin w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r. Jednocześnie, przyjęto alternatywny rzeczywisty koszt komparatora (treprostynilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014)”

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę. Obliczenia zostały przeprowadzone z uwagi na przyjęcie w analizie wpływu na budżet błędnego założenia o braku instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatu Remodulin (treprostynil). Uśredniona cena/m dla preparatu Remodulin wynosi **333,301 zł**.

Analiza wykazała również, że finansowanie leku epoprostenol ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, w wariacie bez RSS z perspektywy wspólnej wygeneruje dodatkowe koszty w wysokości od [redacted] w 2015 r. do [redacted] w 2016 r. W wariacie z RSS wykazano, że finansowanie preparatu Veletri w pierwszym roku (2015) będzie wiązało się z oszczędnościami w wysokości [redacted], natomiast w drugim roku finansowania (2016) będzie generowało koszty w wysokości [redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Otrzymane stanowisko **prof. dr hab. n. med Piotra Podolca** (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii) zawierało następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

„W zapisie proponowanego programu pn. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem” niekorzystne z punktu widzenia możliwości wyboru najlepszego leczenia dla pacjenta jest sformułowanie zapisu w punkcie e i f w kolumnie „Świadczeniobiorcy”. Wskazuje on, że u pacjentów w klasie czynnościowej III możliwe będzie zastosowanie epoprostenolu dopiero po wykorzystaniu innych opcji terapeutycznych jakie

oferuje program zarówno w pierwszym jak i drugim rzucie leczenia z wyjątkiem treprostinilu. W ten sposób epoprostenol u pacjentów w klasie czynnościowej III staje się niestety lekiem trzeciego rzutu (a nie drugiego rzutu) w tym programie. Taki zapis nie ma żadnego merytorycznego Uzasadnienia ani w badaniach klinicznych ani w wytycznych postępowania które wręcz odwrotnie preferują zastosowanie epoprostenolu u pacjentów w tej klasie czynnościowej jeśli sytuacja kliniczna na to pozwala (Galie, 2013). Proponuję aby epoprostenol był w programie lekiem drugiego rzutu u pacjentów w klasie czynnościowej III z takimi samymi kryteriami włączenia jakie posiadają inne leki II rzutu, a u pacjentów w klasie czynnościowej IV lekiem pierwszego rzutu, W związku z tym punkt 1) a-g programu w kolumnie „Świadczeniobiorcy” powinien brzmieć;

1) Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający 4 poniższe kryteria:

a) Zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS),
b) Stwierdzony brak możliwości stosowania przewlekłej terapii lekami blokującymi kanał wapniowy lub stwierdzony brak skuteczności lub tolerancji ww. terapii, wg aktualnych zaleceń

c) Wiek od 18 lat

d) III lub IV klasa wg NYHA/WHO

oraz spełniający dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:

e) Nieskuteczne leczenie I rzutu sildenafiliem albo bosentanem albo tadalafilami

f) IV klasa czynnościowa wg NYHA/WHO w momencie rozpoznania choroby lub pomimo jej dotychczasowego leczenia (w tym w ramach programu terapeutycznego).”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił Analizy racjonalizacyjnej

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania epoprostenolu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Organizacja American College of Chest Physicians (ACCP) w publikacji z 2014 roku zaleca stosowanie wnioskowanej substancji u pacjentów z PAH w IV klasie czynnościowej wg WHO a także u pacjentów w III klasie czynnościowej, u których stwierdzono progresję choroby pomimo stosowania wcześniejszego leczenia. Wytyczne European Society of Cardiology i European Respiratory Society (ESC/ERS 2009) oraz American College of Cardiology Foundation (ACCF 2013) rekomendują epoprostenol w III i IV klasie czynnościowej wg WHO ze względu na obserwowane skutki leczenia: poprawę objawową, zwiększenie wydolności fizycznej, poprawę hemodynamiki. Zwrócono również uwagę, że jest to jedyny lek, który w sposób udokumentowany poprawiał przeżywalność w IPAH w ramach badania z randomizacją. Wytyczne American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA) z 2009 roku wydały pozytywną opinię dotyczącą leczenia epoprostenolem krytycznie chorych pacjentów z PAH.

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne

Region, organizacja	Rekomendacja a pozytywna/negatywna	Rok	Rekomendowane interwencje
USA American College of Chest Physicians (ACCP)	pozytywna	2014	Epoprostenol (i.v) zalecany jest u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg WHO, u których stwierdzono progresję choroby pomimo stosowania wcześniejszego leczenia. Epoprostenol jest uznawany jako leczenie z wyboru u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej wg WHO.

<p>USA</p> <p>American College of Cardiology Foundation</p> <p>(ACCF)</p>	<p>pozytywna</p>	<p>2013</p>	<p>Wytyczne przedstawiają postępy obserwowane w różnych dziedzinach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ciągu ostatnich lat, zaprezentowane na 5 Sympozjum Nadciśnienia Płucnego (WSPH) na w Nicei w 2013 roku.</p> <p>Skuteczność ciągłego wlewu dożylnego (i.v) epoprostenolu została przetestowana w 3 niezależnych badaniach z randomizacją u chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym oraz u osób z nadciśnieniem płucnym związanym z twardziną układową.</p> <p>Epoprostenol poprawia wydolność wysiłkową i parametry hemodynamiczne, stanowi również jedyną terapię dającą potwierdzone zmniejszenie śmiertelności w idiopatycznym PAH.</p> <p>Epoprostenol (i.v) jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu dla pacjentów w IV klasie czynnościowej wg WHO, ze względu na korzyści przeżycia w tej podgrupie. Epoprostenol (i.v) jest także rekomendowany (siła rekomendacji IA/B) u pacjentów w Iii klasie czynnościowej wg WHO</p>
<p>Europa</p> <p>European Society of Cardiology</p> <p>(ESC)</p> <p>i</p> <p>the European Respiratory Society</p> <p>(ERS)</p>	<p>pozytywna</p>	<p>2009</p>	<p>Epoprostenol (syntetyczna prostacyklina) jest dostępny w postaci stabilnego liofilizatu, który przed podaniem dożylnym trzeba rozpuścić w buforze zasadowym.</p> <p>Epoprostenol ma krótki okres półtrwania (3–5 min) i zachowuje stabilność w temperaturze pokojowej tylko przez 8 godz. Wyjaśnia to, dlaczego lek musi być podawany w sposób ciągły z pompy infuzyjnej i przez założony na stałe cewnik tunelowy. Skuteczność ciągłego dożylnego wlewu epoprostenolu oceniono w trzech otwartych RCT u chorych z IPAH oraz z PAH w przebiegu chorób ze spektrum sklerodermii. Epoprostenol daje poprawę objawową, zwiększa wydolność fizyczną i poprawia hemodynamikę w obu wymienionych sytuacjach klinicznych. Jest to jedyny lek, który w sposób udokumentowany poprawiał przeżywalność w IPAH w ramach badania z randomizacją. Wykazano także długotrwałą skuteczność tego preparatu w IPAH, w APAH w przebiegu różnych chorób oraz w nieoperacyjnym CTEPH. Leczenie epoprostenolem rozpoczyna się od dawki 2–4 ng/kg/min, którą zwiększa się w tempie ograniczonym przez działania uboczne (zaczerwienienie skóry, bóle głowy, biegunka, bóle podudzi). Optymalna dawka bywa różna u poszczególnych chorych, u większości waha się od 20 do 40 ng/kg/min.</p> <p>Ciężkie działania niepożądane związane z aparatem dostarczającym lek obejmują awarię pompy, miejscowe zakażenie na przebiegu cewnika, niedrożność cewnika i posocznice. Niedawno zaproponowano zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom krwi krążącej związanym z obecnością cewnika w żyłach centralnych. Należy unikać nagłego zatrzymania wlewu epoprostenolu, ponieważ u niektórych chorych może to doprowadzić do PH „z odbicia”, z nasileniem objawów, a nawet do zgonu.</p> <p>Ciągły dożylny wlew epoprostenolu zaleca się w terapii pierwszego rzutu u chorych w klasie IV WHO-FC z powodu korzystnego wpływu na przeżywalność.</p>
<p>American College of Cardiology Foundation</p> <p>(ACCF)</p> <p>i</p> <p>American Heart Association</p> <p>(AHA)</p> <p>2009</p>	<p>pozytywna</p>	<p>2009</p>	<p>Terapia medyczna w tętnicznym nadciśnieniu płucnym</p> <p>U pacjentów, którzy na podstawie oceny klinicznej zostali zaklasyfikowani do grupy wyższego ryzyka (IV WHO-FC), prostacykliny (epoprostenol lub treprostinil) są pierwszą zalecaną linią terapii. Jeśli pacjent nie jest kandydatem do ciągłego wlewu dożylnego, należy wybrać inne terapie kierując się profilem pacjenta, skutkami ubocznymi i ryzykiem każdego leczenia.</p> <p>Epoprostenol poprawia wydolność fizyczną, hemodynamikę i przeżycie u pacjentów z IPAH, jest również preferowaną metodą leczenia u krytycznie chorych pacjentów. Mimo, że leczenie epoprostenolem jest kosztowne i trudne do stosowania, stanowi jedyną udokumentowaną naukowo terapię przedłużającą życie pacjentów z PAH.</p> <p>Pozytywny wpływ na przeżycie u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, został dobrze opisany w jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym i 2 obserwacyjnych, niekontrolowanych badaniach. Długoterminowa terapia epoprostenolem poprawia hemodynamikę i jakość życia u pacjentów z PAH i CHD, u</p>

		<p>których nieskuteczna okazało się konwencjonalne.</p> <p>Epoprostenol musi być dostarczony w ciągłym wlewie dożylnym. Każdy pacjent musi nauczyć się technik sterylnego przygotowywania leków, używania pompy infuzyjnej i pielęgnacji cewnika żylnego. Większość ekspertów uważa, że optymalna dawka epoprostenolu stosowanego jako monoterapia w przewlekłym leczeniu PAH wynosi między 25 i 40 ng / kg / min dla większości dorosłych pacjentów. Dawka jest ponadto regulowana w oparciu o objawy PAH i skutki uboczne leku.</p> <p>Przewlekłe przedawkowanie epoprostenolu może prowadzić do niewydolności serca a długoterminowe konsekwencje tego są nieznane i mogą być szkodliwe. Częste działania niepożądane: ból głowy, ból szczęki, uderzenia gorąca, nudności, biegunka, wysypka i bóle mięśniowe. Zakażenia i przerwy infuzyjne mogą być groźne dla życia. Biorąc pod uwagę znaczą złożoność terapii, wykorzystanie epoprostenolu powinno być ograniczone do ośrodków doświadczonych w prowadzeniu leczenia w tym zakresie i mających możliwość systematycznej obserwacji pacjentów.</p>
--	--	--

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach instytucji HTA, odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania epoprostenolu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Publikacje autorstwa Haute Autorité de Santé z 2011 roku i Ontario Public Drug Programs z 2014 roku pozytywnie odnoszą się do finansowania preparatu zawierającego epoprostenol (Flolan), należy jednak zaznaczyć, że rekomendacja OPDP 2014 odnosi się do stosowania epoprostenolu w ramach programu EAP, obejmującego preparaty nie znajdujące się na liście leków refundowanych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Veletri.

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Status	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
----------------------	------------------------	--------	---------------------------------

<p>Haute Autorité de Santé (HAS) 5 stycznia 2011</p>	<p>Flolan (epoprostenol), 0,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>Flolan (epoprostenol), 1,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</p>	POZYTYWNA	<p>Preparat przeznaczony do użytku szpitalnego, pod nadzorem oddziałów/specjalistów w dziedzinie kardiologii lub pulmonologii</p> <p>FLOLAN jest przeznaczony do długotrwałego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP), podawany jest w postaci ciągłego wlewu u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym - Nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozą układową. <p>Preparat Flolan stosuje się u pacjentów w stadium klinicznym III lub IV wg skali NYHA/WHO.</p> <p>W praktyce klinicznej prostacykliny stosowane są w II linii leczenia z wyjątkiem leku Flolan, który jest stosowany w I linii leczenia chorych z PAH w IV klasie czynnościowej; jest on wskazany jedynie w przypadku leczenia ciężko chorych osób, dla których brak innych, istniejących alternatywnych terapii.</p> <p>W oparciu o znany i udowodniony wpływ na przeżycie chorych oraz efektywność terapeutyczną dla chorych z PAH w IV klasie czynnościowej, Rada Przejrzystości orzekła, iż Flolan korzystnie wpływa na rzeczywistą poprawę efektywności leczenia chorych z IPAH lub CTD-PAH w III lub IV klasie czynnościowej NYHA. Lek wykazał pozytywny wpływ na wzrost przeżywalności zwłaszcza u chorych z PAH klasy IV NYHA, jak również u chorych z IPAH i CTD-PAH w III i IV klasie NYHA</p>
<p>Ontario Public Drug Programs (OPDP) 16 stycznia 2014</p>	<p>Caripul (epoprostenolu), 0,5 mg / 1,5 mg na fiolkę</p>	POZYTYWNA	<p>Epoprostenol jest rekomendowany do stosowania w ramach programu EAP (ang. Exceptional Access Program), obejmującego preparaty nie znajdujące się na liście leków refundowanych</p> <p>Wskazanie: do długoterminowego leczenia dożylnego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym a także wtórnym nadciśnieniem płucnym z powodu twardziny układowej, w klasie czynnościowej III i IV wg NYHA, którzy nie reagowali odpowiednio na konwencjonalne leczenie.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania epoprostenolu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Łącznie, odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne oraz 2 rekomendacje refundacyjne.

Tabela 58. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania epoprostenolu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytyw na	Pozytyw na z ograniczeniami	Negatyw na	
Rekomendacje kliniczne	USA	ACCP 2014	+			Epoprostenol (i.v) rekomendowany w klasie III (po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia) i IV wg WHO
	USA	ACCF 2013	+			Epoprostenol (i.v) rekomendowany w III i IV WHO-FC
	Europa	ESC/ERS 2009/2013	+			Epoprostenol (i.v) rekomendowany w III i IV WHO-FC
	USA	ACCF/AHA	+			Epoprostenol (i.v) jest pierwszą zalecaną linią terapii w IV klasie czynnościowej wg WHO.
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2011	+			FLOLAN (i.v) jest przeznaczony do długotrwałego leczenia pacjentów z IPAH oraz PAH związanym z kolagenozą układową. Preparat Flolan stosuje się u pacjentów w stadium klinicznym III lub IV wg skali NYHA/WHO.
	Kanada	OPDP 2014	+			Epoprostenol (Caripul) jest rekomendowany do stosowania w ramach programu EAP (ang. Exceptional Access Program),

						obejmującego preparaty nie znajdujące się na liście leków refundowanych
--	--	--	--	--	--	---

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Veletri 0,5 mg finansowany jest ze środków publicznych w 5 spośród 30 krajów UE i EFTA, ze 100% odpłatnością płatnika publicznego. Wnioskowana technologia finansowana nie jest finansowana w krajach podobnym do Polski poziomie PKB.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Warunki finansowania leku Veletri (epoprostenol) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	tak	100%	Produkt może stanowić przedmiot refundacji, jeśli pacjent należy do jednej z poniższych grup: a. Pacjenci o funkcjonalnej klasie NYHA IV, b. Pacjenci o funkcjonalnej klasie NYHA III, którzy po przebyciu właściwego leczenia doustnego antagonistą receptorów endoteliny i inhibitorem fosfodiesterazy wykazują niewystarczającą poprawę lub pogorszenie, c. Pacjenci o funkcjonalnej klasie NYHA III, którzy po przebyciu właściwego leczenia doustnego antagonistą receptorów endoteliny i/lub inhibitorem fosfodiesterazy, wykazują szybkie pogorszenie parametrów klinicznych i parametrów hemodynamicznych, d. Pacjenci o funkcjonalnej klasie NYHA III, u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do właściwego leczenia doustnego antagonistą receptorów endoteliny i inhibitorem fosfodiesterazy, e. Pacjenci z nadciśnieniem płucnym zakrzepowozatorowym (CTEPH) o klasie NYHA III/IV, przed lub po zabiegu tromboendarterektomii płucnej (PEA), f. Pacjenci z nadciśnieniem wrotnym (PoPH), którzy są kwalifikowani do przeszczepu wątroby. W przypadku tych pacjentów nie ma zastosowania kryterium wyłączenia klas funkcjonalnych NYHA I i II.	nie
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	tak	100%	Produkt stosowany w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III i IV klasie czynnościowej NYHA. Produkt przepisywany przez lekarzy w wyspecjalizowanych ośrodkach, które zawarły umowę na leczenie produktem.	nie
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	tak	100%	brak	nie
Holandia	tak	100%	Wyłącznie dla pacjenta, który: a. cierpi z powodu TNP klasa czynnościowa II wg NYHA i któremu przepisane zostały ambrisentan, bosentan, sildenafil lub tadalafil; b. cierpi z powodu TNP, klasa czynnościowa III lub IV wg NYHA i któremu przepisane zostały: 1. jeden z doustnych leków ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sildenafil lub tadalafil lub kombinacja dwóch leków doustnych z różnych grup farmakologicznych, 2. kombinacja leku doustnego z iloprostem do inhalacji lub epoprostenol dożylnie albo treprostinil podskórnie albo dożylnie, 3. iloprost do inhalacji w monoterapii wyłącznie w leczeniu	tak

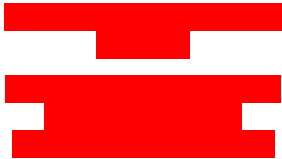
we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

			<p>pierwotnej postaci tętniczego nadciśnienia płucnego, jeżeli wymienione w punkcie 1. leczenie nie dało wystarczających wyników i jeżeli leczenie epoprostenolem dożylnie albo treprostiniem podskórnym lub dożylnie nie jest konieczne lub jest niemożliwe ze względu na skutki uboczne i przeciwwskazania lub</p> <p>4. wyłącznie jako ostateczna terapia, jeśli wymienione w punkcie 1. i 2. leczenie daje niewystarczające wyniki, kombinacja dwóch leków doustnych z różnych grup farmakologicznych z epoprostenolem dożylnie albo treprostiniem podskórnym lub dożylnie lub</p> <p>c. cierpi na twardzinę układową z obecnymi owrzodzeniami palców i któremu (który):</p> <p>1. został przepisany bosentan w celu zapobiegania nowym owrzodzeniom na opuszkach palców,</p> <p>2. niewystarczająco reaguje na leczenie blokerami kanału wapniowego (dihydropirydynę) i iloprost dożylnie albo nie może przyjmować tego leku i</p> <p>3. ma 18 lub więcej lat.</p>	
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wlk. Brytania	tak	100%	Dawka miarkowana zależnie od reakcji	nie
Włochy	tak	100%	Produkt stosowany w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III i IV klasie czynnościowej NYHA.	nie

11. Opinie ekspertów

Tabela 60. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Veletri (epoprostenol) w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Dr hab. n. med. Marek Gierlotka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>„Epoprostenol to lek stosowany zgodnie z wytycznymi ESC w grupie najcięższej chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (III i IV klasa wg WHO). Jest to jedyny lek, który w sposób udokumentowany (badania z randomizacją) poprawiał przeżywalność u pacjentów z IPAH w ramach badania z randomizacją oraz u chorych z APAH, czy nieoperacyjnym CTEPH.”</p>	<p>-</p>	<p>„Epoprostenol jest istotnym i potrzebnym lekiem, szczególnie dla pacjentów w okresie zaostrzeń objawów, hospitalizowanych często w oddziałach intensywnej terapii. Dotyczy to zarówno przypadków nowo rozpoznanego schorzenia, jak i tych, u których dotychczas stosowana terapia innymi lekami okazała się nieskuteczna. W konsekwencji część pacjentów będzie kwalifikowała się do przewlekłego leczenia epoprostenolem w warunkach ambulatoryjnych. Właściwa kwalifikacja do tego leczenia (konieczność obsługi przenośnej pompy infuzyjnej) z pewnością poprawi komfort życia jak i rokowanie chorych.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med Piotr Podolec Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Kardiologii</p>	<p>„(...)Epoprostenol w badaniach z randomizacją w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym poprawiał parametry hemodynamiczne i wydolność wysiłkową u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (Rubin, 1990; Barst, 1996;) i tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej (Badesch, 2000). Poprawiał również przeżycie pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (Barski996). Epoprostenol jest do tej pory jedynym (Galie,, 2013) lekiem stosowanym w nadciśnieniu płucnym tętnicznym, dla którego w badaniu z randomizacją wykazano korzystny wpływ na przeżycie. (...) Epoprostenol jest wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Galie, 2009) jedynym lekiem w klasie zaleceń. I u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej IV wg WHO (poziom wiarygodności A). Jest też zalecany u pacjentów w klasie czynnościowej III (klasa zaleceń I, poziom, wiarygodności A) obok takich leków jak ambrisentan, bosentan, sildenafil i wziewny iloprost. (...) Epoprostenol jest jedynym lekiem, dla którego wykazano istotne zmniejszenie ciśnienia w tętnicy</p>	<p>Brak argumentów</p>	<p>„Epoprostenol jest opcją terapeutyczną oczekiwaną przez środowisko nadciśnienia płucnego w Polsce praktycznie od końca lat 90tych, kiedy pojawiły się pierwsze doniesienia o dużej skuteczności tego leku w nieuleczalnej chorobie jaką jest tętnicze nadciśnienie płucne. Badania przedstawione w punkcie 1. dowiodły możliwości uzyskania istotnego zmniejszenia ciśnienia w tętnicy płucnej oraz wydłużenia życia chorych będących w klasie III lub IV wg klasyfikacji WHO. Takich efektów nie udało się dotąd wykazać dla żadnego z dostępnych leków. Dowody naukowe i praktyka kliniczna jednoznacznie wskazują że epoprostenol jest najskuteczniejszym lekiem w terapii nadciśnienia płucnego tętniczego. Fakt, iż nie jest on stosowany u wszystkich chorych jako lek pierwszego rzutu wynika głównie z charakterystycznych dla wszystkich prostacyklin efektów ubocznych głównie w postaci bólów głowy, uderzeń gorąca, zaczerwienienia twarzy i rąk, nudności, biegunek a także z uwagi na konieczność podawania go w postaci ciągłej infuzji poprzez na stałe założony cewnik centralny. Efekty uboczne z reguły opanowuje się przez odpowiednie dostosowywanie dawki. Z kolei założenie stałego cewnika. Hiekmana przez żyłę podobojczykową pozwoliło pacjentom na prowadzenie normalnej aktywności. W związku z powyższym uważam że epoprostenol powinien być dopuszczony do stosowania jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie IV wg WHO. W przypadku pacjentów w klasie III wg WHO lekarz i pacjent powinni posiadać</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>płucnej (Akagi S, 2010). (...) Epoprostenol może być stosowany w różnym zakresie dawek co daje możliwość dostosowania terapii do potrzeb chorego. Nie ma ustalonej dawki maksymalnej, jest ona uwarunkowana pojawieniem się efektów ubocznych. Objawy uboczne są podobne jak w przypadku stosowania innych leków z grupy prostacyklin.</p>		<p>możliwość równorzędnego wyboru pomiędzy różnymi opcjami terapeutycznymi takimi jak; epoprostenol, treprostinil, Iloprost, sildenafil, bosentan, ambrisentan lub terapia kombinowana zgodnie z zaleceniami towarzyszymi medycznych. Pacjenci w klasie czynnościowej III są niejednorodną pod względem rokowniczym grupą chorych. Lekarz określa rokowanie i ustala najlepszy sposób leczenia na podstawie takich m. in. parametrów jak rzut serca, ciśnienie w prawym przedsionku, saturacja mieszanej krwi żyłnej, testów wydolnościowych, wyniku badania echokardiograficznego, stężenia troponiny lub NT-proBNP i innych a nie tylko klasy czynnościowej WHO/NYHA. (...)”</p>
	<p>„Epoprostenol jest jednym z podstawowych leków w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Jest też jedynym lekiem, dla którego wykazano poprawę w zakresie śmiertelności w badaniu randomizowanym. Rejestracja w połowie lat 90 tych przez FDA epoprostenolu stosowanego w ciągłym wlewie dożylnym otworzyła nową erę w terapii TNP. Jest to wg obowiązujących wytycznych ESC/ERS nadal lek z wyboru w terapii chorych z TNP w IV klasie czynnościowej (zalecenie klasy I siła dowodów A).”</p>	<p>„Nie widzę powodów medycznych dla niefinansowania terapii epoprostenolem w TNP..”</p>	<p>„Moje własne stanowisko nie różni się od przedstawionego we wcześniejszych punktach”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 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.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego **Veletri (epoprostenol)**, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., kod EAN 5909991089085 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)” w populacji dorosłych pacjentów.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, natomiast deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

ICD-10 I27, I27.0 - (Inne zespoły sercowo - płucne, pierwotne nadciśnienie płucne)

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg (milimetr słupa rtęci) w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. W poniższej tabeli zamieszczono definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrażeniu płucnym.

Chorobowość tętniczego nadciśnienia płucnego mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego złożoną strategią, obejmującą ocenę ciężkości choroby, zalecenia ogólne, postępowanie uzupełniające, ocenę reaktywności naczyń płucnych, oszacowanie skuteczności skojarzenia rozmaitych leków i interwencji.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla epoprostenolu (i.v) stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w analizie wnioskodawcy wskazano substancję treprostinil (i.v.). Założenie takie jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce i na świecie.

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo epoprostenolu (Veletri) i treprostinilu. Odnaleziono natomiast badania umożliwiające porównanie pośrednie preparatu Flolan (zawierającego epoprostenol) z treprostinilem (*Barst 1996, Hiremath 2010*). W związku z powyższym do analizy skuteczności i bezpieczeństwa Wnioskodawcy włączono dodatkowo badanie *Chin 2014*, porównujące preparaty Veletri i Flolan. Analizę Wnioskodawcy oparto na założeniu, że skuteczność i bezpieczeństwo EPR (Veletri) są identyczne do EPR (Flolan), główną analizę wykonano więc w oparciu o wyniki dla EPR (Flolan), a nie EPR (Veletri). Z uwagi na ograniczenia wskazane przez autorów badania Chin, Agencja uznała za niezasadne powoływanie się na badanie *Chin 2014*, jako publikacji potwierdzającej identyczną skuteczność i bezpieczeństwo leków Veletri i Flolan.

Skuteczność EPR w porównaniu z TRE i.v. została oceniona na podstawie porównania pośredniego badań RCT: *Hiremath 2010* (TRE + BSC vs BSC) i *Barst 1996* (EPR + BSC vs BSC). Wspólny komparator stanowiła terapia BSC (terapia konwencjonalna). Pośrednio zestawiono wspólne punkty końcowe: częstość występowania zgonów, ocena stanu sprawności wg klasyfikacji WHO/NYHA, 6MWT. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy epoprostenolem i treprostinilem i.v w odniesieniu do uwzględnionych w analizie punktów końcowych.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

Porównanie bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu i treprostinilu przedstawiono w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie profili bezpieczeństwa EPR i TRE na podstawie badań randomizowanych nie było możliwe, wykonano jedynie zestawienie działań/zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach *Barst 1996, Hiremath 2010* i *Simonneau 2002*. Porównanie bezpieczeństwa EPR względem TRE jest utrudnione ze względu na ograniczone dane, niespójność w sposobie raportowania

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

danych dotyczących bezpieczeństwa: w badaniu *Barst 1996* odnotowywano działania niepożądane a także odsetek zdarzeń lub odsetek chorych ze zdarzeniem i w publikacji zostały przedstawione tylko dla chorych przyjmujących EPR, natomiast w badaniach *Hiremath 2010* i *Simonneau 2002* przedstawiono odsetki chorych ze zdarzeniem w obydwu analizowanych w publikacjach grupach, czyli TRE i BSC.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych, które raportowano u pacjentów przyjmujących epoprostenol wymieniono: ból szczęki, biegunka, uderzenia gorąca, ból głowy, nudności i wymioty. Ciężkie zdarzenia niepożądane były najczęściej związane z urządzeniem dostarczającym lek.

Wśród chorych przyjmujących treprostinil i.v. najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: wymioty, ból głowy i ból kończyn. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 1/3 badanych. Natomiast wśród chorych otrzymujących treprostinil s.c. najczęściej pojawiał się ból lub reakcja w miejscu podania, krwawienie lub zasinienie w miejscu podania.

Częstość występowania zakażeń krwi przedstawiono na podstawie badań obserwacyjnych: rejestru REVEAL (publikacja *Kitterman 2012*) oraz badania kohortowego *López-Medrano 2012*. Na podstawie niniejszych badań obserwacyjnych udowodniono, że TRE i.v. wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zakażeń krwi ogółem w porównaniu do EPR. W przypadku zakażeń odcewnikowych nie wykazano różnic pomiędzy badanymi substancjami czynnymi. Wydaje się więc, że profil bezpieczeństwa EPR jest podobny bądź korzystniejszy, niż TRE i.v.

Zgodnie z ChPL Veletri, do działań i zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często u chorych otrzymujących Veletri należą: posocznica, zmniejszenie liczby płytek krwi, krwawienie o różnej lokalizacji, lęk, nerwowość, częstoskurcz, rzadkoskurcz, uderzenia gorąca, niedociśnienie, nudności, wymioty, biegunka, kolka brzuszna, wysypka, ból szczęki/żuchwy, bóle stawów, bóle nieokreślone, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej.

W dokumencie wydanego przez FDA w 2012 roku przedstawiono najczęściej występujące działania niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową lub podczas zwiększania dawki leku (uderzenia gorąca, bóle głowy, nudności, wymioty, niedociśnienie). FDA zwróciło uwagę, że działania niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku, mogą być wynikiem problemu zdrowotnego, które są podobne do działań niepożądanych związanych z epoprostenolem. Jako zdarzenia niepożądane związane z systemem podawania leku FDA wymienia: lokalne zakażenia, ból, zakłócenia w pracy urządzenia dostarczającego lek).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji-kosztów oraz analizę CUR w dożywnym horyzoncie czasowym dla porównania terapii: epoprostenol finansowanego w ramach programu lekowego vs. treprostinil w populacji dorosłych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV.

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenol, a kosztem stosowania treprostinilu:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: [redacted] PLN;
- z RSS wyniesie: [redacted] PLN;

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS wyniesie: [redacted] PLN;
- z RSS wyniesie: [redacted] PLN.

W przypadku stosowania epoprostenolu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi:

z perspektywy NFZ:

- [redacted] PLN (bez RSS) i [redacted] PLN (z RSS) oraz **650 043,17** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- [redacted] PLN (bez RSS) i [redacted] PLN (z RSS) oraz **657 121,92** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy minimalizacji kosztów wskazują, że największy wpływ na zmianę wyniku z analizy podstawowej miało przyjęcie następujących założeń – sposób liczenia kosztu leku Remodulin (dawkowanie w oparciu o wyniki Hiremath 2010); czas leczenia EPR, TRE

we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)

(dożywni); stopa dyskonta kosztów (stopa w wysokości 0%); masa ciała chorych (minimalna w publikacji Chin 2014); masa ciała chorych (maksymalna w publikacji Chin 2014); dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie Benza 2013).

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy CUR wskazują, że największy wpływ na zmianę wyniku z analizy podstawowej miało przyjęcie następujących założeń – czas leczenia TRE, EPR (dożywni); stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych; horyzont czasowy analizy (estymowany czas przed progresją epoprostenolem); masa ciała chorych (minimalna w publikacji Chin 2014); masa ciała chorych (maksymalna w publikacji Chin 2014); dyskontynuacja leczenia związana z działaniami niepożądanymi (na podstawie Benza 2013); jakość życia chorych (minimalna na podstawie Keogh 2007); jakość życia chorych (maksymalna na podstawie Keogh 2007).

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 oraz §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny i wynosi:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS: **326,28** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i **978,83** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka);
- z RSS: █████ PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i █████ PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka);

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS: **319,67** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i **959,02** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka);
- z RSS: █████ PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i █████ PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka).

W ramach obliczeń własnych przyjęto alternatywny koszt treprostinilu na poziomie 333,30 PLN (średnia ważona CHB/mg).

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że różnica między kosztem stosowania epoprostenol, a kosztem stosowania treprostinilu:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: █████ PLN;
- z RSS wyniesie: █████ PLN.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS wyniesie: █████ PLN;
- z RSS wyniesie: █████ PLN.

W przypadku stosowania epoprostenolu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi:

z perspektywy NFZ:

- █████ PLN (bez RSS) i █████ PLN (z RSS) oraz **411 109,38** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

z perspektywy NFZ + pacjent:

- █████ zł (bez RSS) i █████ PLN (z RSS) oraz **418 188,13** PLN w przypadku stosowania treprostinilu.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego epoprostenol liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 oraz §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny i wynosi:

z perspektywy NFZ:

- bez RSS: **162,38** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i **487,14** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka);
- z RSS: █████ PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i █████ PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka);

z perspektywy NFZ + pacjent:

- bez RSS: **155,78** PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i **467,33** PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka);

z RSS: █████ PLN (Veletri, 0,5 mg, 1 fiolka) i █████ PLN (Veletri, 1,5 mg, 1 fiolka).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO.

Populacją docelową niniejszej analizy są dorośli chorzy na tętnicze nadciśnienie płucne w klasie czynnościowej III-IV według WHO. W analizie zdecydowano się określić wielkość tej populacji na podstawie liczby chorych leczonych obecnie treprostinilem (TRE).

Szacowana liczba pacjentów leczonych epoprostenolem wynosi w latach 2015-2016: 19 i 28 pacjentów w wariacie najbardziej prawdopodobnym oraz 18-24 oraz 27-38 pacjentów w wariantach skrajnych.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Veletri w ramach programu lekowego: "Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" w pierwszych dwóch latach

kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym:

- z perspektywy płatnika: [REDACTED]

- z perspektywy wspólnej: [REDACTED]

- w wariantcie maksymalnym:

- z perspektywy płatnika: [REDACTED]

- z perspektywy wspólnej: [REDACTED]

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych lekiem Remodulin w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r. Jednocześnie, przyjęto alternatywny rzeczywisty koszt komparatora (treprostinilu) za mg leku, który oszacowano na podstawie danych DGL „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014)”

Obliczenia własne w analizie wpływu na budżet przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu obliczeniowego dostarczonego przez wnioskodawcę. Obliczenia zostały przeprowadzone z uwagi na przyjęcie w analizie wpływu na budżet błędnego założenia o braku instrumentów dzielenia ryzyka dla preparatu Remodulin (treprostinil). Uśredniona cena/m dla preparatu Remodulin wynosi **333,301 zł**.

Analiza wykazała również, że finansowanie leku epoprostenol ramach wnioskowanego programu lekowego, w pierwszych dwóch latach realizacji programu, w wariantcie bez RSS z perspektywy wspólnej wygeneruje dodatkowe koszty w wysokości od [REDACTED] w 2015 r. do [REDACTED] w 2016 r. W wariantcie z RSS wykazano, że finansowanie preparatu Veletri w pierwszym roku (2015) będzie wiązało się z oszczędnościami w wysokości [REDACTED], natomiast w drugim roku finansowania (2016) będzie generowało koszty w wysokości [REDACTED].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med Piotr Podolec (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii) w swoim stanowisku proponuje aby epoprostenol był stosowany u pacjentów w III klasie czynnościowej wg WHO, leczonych w ramach w programu lekowego jako lek II rzutu z takimi samymi kryteriami włączenia jakie posiadają inne leki II rzutu, natomiast u pacjentów w klasie czynnościowej IV jako lek pierwszego rzutu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Rekomendacje kliniczne. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania epoprostenolu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Organizacja American College of Chest Physicians (ACCP) w publikacji z 2014 roku zaleca stosowanie wnioskowanej substancji u pacjentów z PAH w IV klasie czynnościowej wg WHO a także u pacjentów w III klasie czynnościowej, u których stwierdzono progresję choroby pomimo stosowania wcześniejszego leczenia. Wytyczne European Society of Cardiology i European Respiratory Society (ESC/ERS 2009) oraz American College of Cardiology Foundation (ACCF 2013) rekomendują epoprostenol w III i IV klasie czynnościowej wg WHO ze względu na obserwowane skutki leczenia: poprawę objawową, zwiększenie wydolności fizycznej, poprawę hemodynamiki. Zwrócono również uwagę, że jest to jedyny lek, który w sposób udokumentowany poprawiał przeżywalność w IPAH w ramach badania z randomizacją. Wytyczne American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA) z 2009 roku wydały pozytywną opinię dotyczącą leczenia epoprostenolem krytycznie chorych pacjentów z PAH.

Rekomendacje refundacyjne. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach instytucji HTA, odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania epoprostenolu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Publikacje autorstwa Haute Autorité de Santé z 2011 roku i Ontario Public Drug Programs z 2014 roku pozytywnie odnoszą się do finansowania preparatu zawierającego epoprostenol (Flolan), należy jednak zaznaczyć, że rekomendacja OPDP 2014 odnosi się do stosowania epoprostenolu w ramach programu EAP, obejmującego preparaty nie znajdujące się na liście leków refundowanych.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Veletri.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo	
Problem decyzyjny	
Konopka 2013	Konopka M., Braksator W., Nadciśnienie płucne – postępy w diagnostyce i leczeniu, <i>Family Medicine & Primary Care Review</i> 2013; 15, 4: 561–566
Szczeklik 2012	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2012, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2012;
Więsik - Szewczyk 2010	Więsik-Szewczyk E., Olesińska M., Tętnicze nadciśnienie płucne w praktyce reumatologa: podstępny początek – poważne konsekwencje. Znaczenie wczesnego rozpoznania, <i>Reumatologia</i> 2010; 48, 5: 293–300
Rekomendacje kliniczne	
ACCF 2013	American College of Cardiology Foundation , Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013
ACCF/AHA 2009	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, <i>Circulation</i> . 2009;119:2250-2294
ACCP 2014	Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults, <i>CHEST Guideline and Expert Panel Report</i> , <i>CHEST</i> 2014; 146 (2): 449 - 475
ESC/ERS 2009	European Society of Cardiology, European Respiratory Society, Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, <i>Eur Respir J</i> 2009; 34: 1219–1263
Badania wtórne	
Benedict 2007	Benedict N., Seybert A., Mathier M. A., Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension, <i>Clinical Therapeutics</i> /Volume 29, Number 10, 2007
Chen 2009	Chen Y. F., Jowett S., Barton P. i in., Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation, <i>Health Technology Assessment</i> 2009; Vol. 13: No. 49
Hackman 2006	Hackman A. M., Lackner T. E., Pharmacotherapy for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension During the Past 25 Years, <i>Pharmacotherapy</i> 2006;26(1):68–94
Herner 1999	Herner S. J., Mauro L. S., Epoprostenol in Primary Pulmonary Hypertension, <i>Ann Pharmacother</i> 1999; 33: 340-347
Janda 2010	Janda S., Quon B. S., Swiston J., HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review, <i>HIV Medicine</i> (2010), 11, 620–634
Macchia 2010	Macchia A., Marchioli R., Tognoni G. i in., Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: Why a new approach is needed, <i>Am Heart J</i> 2010;159:245-57
Macchia 2011	Macchia A., Mariani J., Comignani P. D., Tognoni G., Clinical Trials Using Vasodilators in Pulmonary Arterial Hypertension: Where Do We Go from Here, <i>Reviews on Recent Clinical Trials</i> , 2011, 6, 228-234
Paramothayan 2005	Paramothayan N. S., Lasserson T. J., Wells A., Walters E. H., Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults (Review), <i>The Cochrane Library</i> 2005, Issue 2
Ryerson 2010	Ryerson C. J., Nayar S., Swiston J. R., Sin D. D., Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis, <i>Respiratory Research</i> 2010, 11:12
Steele 2010	Steele P., Strange G., Wlodarczyk J. i in., Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension (PAH): do they explain long-term clinical outcomes with PAH-specific therapy, <i>Cardiovascular Disorders</i> 2010, 10:9
Tonelli 2013	Tonelli A. R., Zein J., Ioannidis J. P. A., Geometry of the Randomized Evidence for Treatments of Pulmonary Hypertension, <i>Cardiovascular Therapeutics</i> 31 (2013) e138–e146
Badania pierwotne	
Barst 1996	Barst R. J., Rubin L. J., Long A. W., A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension, <i>N Engl J Med</i>

1996;334:296-301

Chin 201	Chin K. M., Badesch D. B., Robbins I. M., Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study, <i>Am Heart J</i> 2014;167:218-225.e1
Hiremath 2010	Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. i in., Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: A placebo-controlled trial, <i>J Heart Lung Transplant</i> 2010;29:137-49
Kitterman 2012	Kitterman N., Poms A., Miller D. P. i in., Bloodstream Infections in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Intravenous Prostanoids: Insights From the REVEAL REGISTRY®, <i>Mayo Clin Proc.</i> 2012;87(9):825-834
López-Medrano 2012	López-Medrano F., Fernández-Ruiz M., Ruiz-Cano M. J. i in., High Incidence of Bloodstream Infection Due to Gram-negative Bacilli in Patients With Pulmonary Hypertension Receiving Intravenous Treprostinil, <i>Arch Bronconeumol.</i> 2012; 48(12): 443-447
Simonneau 2002	Simonneau G., Barst R. J., Galie N. i in., Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002, Vol 165. pp 800-804

Analiza ekonomiczna

Einarson 205	Einarson T.R., Granton J.M., i in., Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: A Canadian analysis, <i>Canadian Respiratory Journal</i> , 2005, 5(8): s. 419- 425
Garin 2009	Garin M.C., Clark L., I in., Cost-Utility of Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: A Markov State Transition Decision Analysis Model, <i>Clinical Drug Investigation</i> , 2009, 29(10): s. 635- 646
Highland 2003	Highland K.B., Strange C., I in., Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Preliminary Decision Analysis, <i>Chest Journal</i> , 2003, 124(6): s. 2087- 2092
Narine 2005	Narine L., Hague L., Walker K. i in., Cost-minimization analysis of treprostinil vs. epoprostenol as an alternate to oral therapy non-responders for the treatment of pulmonary arterial hypertension, <i>Current medical research and opinion</i> , 2005, 21(12): 2007-16.
Roman 2012	Roman A., Barbea J.A. i in., Cost Effectiveness of Prostacyclins in Pulmonary Arterial Hypertension, <i>Applied Health Economics and Health Policy</i> , 2012,10(3): s. 175-188

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2011	Haute Autorite de Sante, Transparency Committee Opinion: Flolan 0.5 mg and 1,5 mg, powder and solvent for solution for injection
OPDP 2014	Ministry of Health and Long Term Care, Ontario Public Drug Programs Drug Submission Status: epoprostenol sodium (Caripul®): 0,5 and 1,5 mg per vial

Inne

ChPI Veletri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri
ChPL Remodulin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remodulin
FDA 2012	Dokument Food and Drug Administration http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf
FDA 2008	Dokument Food and Drug Administration http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm116457.htm

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza kliniczna. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 2 kwietnia 2014 r.
- Zal. 2. [REDACTED]. Analiza ekonomiczna. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 17 kwietnia 2014 r.
- Zal. 3. [REDACTED]. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Veletri® (epoprostenol)

w leczeniu dorosłych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 30 kwietnia 2014 r.

Zal. 4. Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 12 listopada 2014 r. - Aneks do raportu

Zal. 5. Różnice w projekcie opisu programu lekowego dla epoprostenolu przekazanym do MZ dn. 30.04.2014 r. a opisem programu lekowego uzgodnionym z wnioskodawcą dn. 25.09.2014 r

Tabela 61. Różnice w projekcie opisu programu lekowego dla epoprostenolu przekazanym do MZ dn. 30.04.2014 r. a opisem programu lekowego uzgodnionym z wnioskodawcą dn. 25.09.2014 r.

Projekt opisu programu lekowego przekazany do MZ we wniosku refundacyjnym z dn. 30.04.2014 r	Opis projektu programu lekowego z dn. 25.09.2014 r. zaakceptowany przez MZ	Uwagi
Kryteria kwalifikacji		
<p>2. Leczenie II rzutu</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia II rzutu u świadczeniobiorców w wieku 18 lat i powyżej:</p> <p>2.1.1 Do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem, trepostynilem, epoprostenolem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:</p> <p>1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub</p> <p>2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.</p>	Tabela 10, pkt.1. „Kryteria włączenia do programu”	W uzgodnionym programie lekowym dokonano zmiany treści pkt 1 „1. Kryteria kwalifikacji”
<p>2.7. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu epoprostenolem:</p>	Tabela 10 pkt. 3. „Kryteria wyłączenia z programu”	W uzgodnionym programie lekowym dodano podpunkt: 5) inne przeciwwskazania określone w ChPL
Schemat dawkowania leków w programie		
<p>2.6. Dawkowanie epoprostenolu:</p> <p>Lek przeznaczony jest do podawania wyłącznie w ciągłej infuzji dożylniej.</p> <p>Lek podaje się w sposób określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dożycie żyłne.</p> <p>Zmiany szybkości infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego oraz ocenę tolerancji terapii.</p>	Tabela 10 pkt. 1. „Dawkowanie”.	W uzgodnionym programie lekowym zmieniono treść na: „Zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL”
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu		
<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <p>a) ocena klasy czynnościowej według NYHA;</p>	Tabela 10 pkt. 1. „Badania przy kwalifikacji”, pkt. 2. „Monitorowanie programu”	W uzgodnionym programie lekowym dokonano następujących zmian: - zmieniono treść pkt 1. Badania przy kwalifikacji dotyczącego badań inwazyjnych i nieinwazyjnych;

Projekt opisu programu lekowego przekazany do MZ we wniosku refundacyjnym z dn. 30.04.2014 r	Opis projektu programu lekowego z dn. 25.09.2014 r. zaakceptowany przez MZ	Uwagi
<p>b) test 6-minutowego marszu; c) oznaczenie NT-pro-BNP; d) badanie echokardiograficzne.</p> <p>1.2 Badania inwazyjne:</p> <p>badanie hemodynamiczne – (aktualne, wykonane nie więcej niż 8 tygodni) cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej, testy wazodylatacyjne (z wyłączeniem świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera). Wymóg aktualnego cewnikowania nie dotyczy świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera, pod warunkiem, że kiedykolwiek w przeszłości cewnikowanie zostało wykonane.</p> <p>2. Monitorowanie programu</p> <p>Na monitorowanie programu składa się:</p> <p>a) monitorowanie leczenia</p> <p>w celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, które wymienione są w punkcie 3. Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji świadczeniobiorcy i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p> <p>b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych wg sposobu ujętego w punkcie 4.</p> <p>c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze nadciśnienia płucnego dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p> <p>3.1. Badania nieinwazyjne:</p> <p>1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu; 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku znacznych rozbieżności wyników badań podstawowych);</p> <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy w trakcie uczestnictwa w programie. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte nie tylko badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań</p>		<p>- zmieniono kolejność pkt. „Monitorowanie programu z pkt 2 na pkt 3 oraz jego treść.</p> <p>- zmieniono kolejność pkt. „Monitorowanie leczenia z pkt 3 na pkt 2 oraz jego treść</p> <p>- usunięto pkt 4. „4. Sposób przekazywania informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych”.</p>

Projekt opisu programu lekowego przekazany do MZ we wniosku refundacyjnym z dn. 30.04.2014 r	Opis projektu programu lekowego z dn. 25.09.2014 r. zaakceptowany przez MZ	Uwagi
<p>klinicznych.</p> <p>3.1.1. Interpretacja wyników badań nieinwazyjnych.</p> <p>1) zmiana klasy czynnościowej według NYHA na IV - wskazane jest włączenie terapii II rzutu po wykonaniu badania hemodynamicznego (w przypadku ciężkiego stanu świadczeniobiorcy można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej po włączeniu terapii II rzutu);</p> <p>2) jeżeli spełnione są dwa z trzech wymienionych niżej warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) klasa czynnościowa III według NYHA; b) dystans 6-minutowego marszu poniżej 380m; c) NT-pro-BNP powyżej 3.400 pg/ml; <p>i rozważane jest włączenie terapii II rzutu świadczeniobiorca powinien mieć wykonane badanie hemodynamiczne.</p> <p>3) w innych sytuacjach powinna być kontynuowana terapia I rzutu (również w przypadku braku zgody świadczeniobiorcy na badanie hemodynamiczne, z wyjątkiem pacjentek w ciąży, u których dopuszczalne jest włączenie terapii II rzutu na podstawie oceny klinicznej lekarza oraz z wyjątkiem zmiany klasy czynnościowej według NYHA na IV (patrz punkt 3.1.1.).</p> <p>4) W przypadku znacznych rozbieżności w obrazie klinicznym i/lub wynikach wspomnianych testów należy wykonać badanie echokardiograficzne i po uwzględnieniu jego wyniku podjąć decyzję dotyczącą wskazań do badania hemodynamicznego.</p> <p>3.2.Badania inwazyjne:</p> <p>3.2.1. Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co 12 -24 miesiące; z wyjątkiem zespołu Eisenmengera - w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, przed włączeniem terapii II rzutu (z wyjątkiem sytuacji opisanej w 3.1); - jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia (lub jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne) i rozważane jest włączenie terapii II rzutu. <p>3.2.2. Interpretacja wyników badań inwazyjnych:</p> <p>Na niezadowalające wyniki leczenia wskazujące na potrzebę rozważenia zmiany dotychczas stosowanej terapii składa się spełnienie 2 z 3 poniższych warunków w trakcie leczenia lekiem I rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) Indeks sercowy $\leq 2,4$ l/min/m²; 2) średnie ciśnienie w prawym przedsionku > 10 mm Hg; 3) saturacja mieszanej krwi żyłnej $\leq 65\%$. 		

Projekt opisu programu lekowego przekazany do MZ we wniosku refundacyjnym z dn. 30.04.2014 r	Opis projektu programu lekowego z dn. 25.09.2014 r. zaakceptowany przez MZ	Uwagi
<p>Zmiana terapii w obrębie II rzutu nie wymaga dla jej uzasadnienia badania hemodynamicznego, chociaż jest ono pożądane w celu optymalizacji decyzji terapeutycznych</p> <p>4. Sposób przekazywania informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych</p> <p>Informacje będą przekazywane w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>		

