



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wnioski o objęcie refundacją  
leków Adempas (riociguat)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego  
nadciśnienia płucnego (CTEPH)  
(ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-34/2014

Data ukończenia: 11 grudnia 2014 r.

**Wykaz skrótów**

<p><b>6MWD</b> – (ang. – <i>Six-Minute Walk Distance</i>) test 6-minutowego marszu</p> <p><b>ACA</b> – (ang. – <i>Available Case Analysis</i>) analiza dostępnych przypadków</p> <p><b>AE</b> – Analiza Ekonomiczna</p> <p><b>Agencja / AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AHA</b> – (ang. – <i>American Heart Association</i>) Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p><b>AKL</b> – analiza kliniczna</p> <p><b>AW</b> – analiza wnioskodawcy</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>b.d.</b> – brak danych</p> <p><b>BENEFIT</b> – (ang. – <i>Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension</i>) akronim randomizowanego badania klinicznego bozentanu</p> <p><b>BIA</b> – (ang. – <i>Budget Impact Analysis</i>) analiza wpływu na budżet</p> <p><b>BSC</b> (ang. – <i>Best Supportive Care</i>) optymalne leczenie wspomagające</p> <p><b>CADTH</b> – (ang. – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>cGMP</b> – cykliczny guanozynomonofosforan</p> <p><b>CHEST-1</b> – (ang. – <i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1</i>) akronim randomizowanego badania klinicznego riocyguatu w populacji pacjentów z CTEPH</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>CTEPH</b> – (ang. – <i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</i>) przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne</p> <p><b>EMA</b> – (ang. – <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja ds. Leków</p> <p><b>ERS</b> – (ang. – <i>European Respiratory Society</i>) Europejskie Towarzystwo Oddechowe</p> <p><b>ESC</b> – (ang. – <i>European Society of Cardiology</i>) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p><b>FDA</b> – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p><b>HTA</b> – (ang. – <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p><b>INR</b> – (ang. – <i>International Normalized Ratio</i>) międzynarodowy współczynnik znormalizowany</p> <p><b>ITT</b> – (ang. – <i>Intention to Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>LPH</b> – Kwestionariusz <i>Living with Pulmonary Hypertension</i> jest adaptacją kwestionariusza <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> i ocenia jakość życia w zakresie od 0 do 105, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia</p> <p><b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i>) wskaźnik różnicy średnich</p> <p><b>MPAP</b> – (ang. – <i>Mean Pulmonary Artery Pressure</i>) średnie ciśnienie płucne</p> <p><b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia</p> <p><b>n</b> – liczba chorych w grupie przyjmującej badaną interwencję/komparator</p> <p><b>N</b> – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu</p> <p><b>NAPH</b> – National Audit of Pulmonary Hypertension</p> <p><b>nd</b> – nie dotyczy</p> <p><b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p><b>NICE</b> – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>NO</b> – tlenek azotu</p>
---

**NYHA** – (ang. – *New York Heart Association*) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

**OR** – (ang. – *Odds Ratio*) iloraz szans

**PAH** – (ang. – *Pulmonary Arterial Hypertension*) tętnicze nadciśnienie płucne

**PAP** – (ang. – *Pulmonary Alveolar Proteinosis*) proteinoza pęcherzyków płucnych

**PATENT-1** – (ang. – *Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1*) akronim randomizowanego badania klinicznego riociguatu w populacji pacjentów z PAH

**PE** – (ang. – *Pulmonary embolism*) zatorowość płucna

**PEA** – (ang. – *Pulmonary EndArterectomy*) endarterektomia tętnic płucnych

**PICOS** – (ang. – *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*) schemat: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka

**PL** – program lekowy

**PLC** – placebo

**PP** – (ang. – *per protocol*) populacja zgodna z protokołem badania

**PTK** – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**PVOD** – (ang. – *Pulmonary Veno-Occlusive Disease*) choroba żylna-okluzyjna płuc / choroba zarostowa żył płucnych

**PVR** – (ang. – *Pulmonary Vascular Resistance*) naczyniowy opór płucny

**PWP / PCWP** – (ang. – *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej

**RCT** – (ang. – *Randomized Controlled Trial*) randomizowane badanie kliniczne

**RD** – (ang. – *Risk Difference*) różnica ryzyka

**RHC** – (ang. – *Right Heart Catheterization*) cewnikowanie prawego serca

**RK** – Rada Konsultacyjna

**RMP** – (ang. – *Risk Management Plan*) plan zarządzania ryzykiem

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

**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., poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** – (ang. – *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

**RV** – (ang. – *Right Ventricular*) prawa komora, prawokomorowy

**SD** – (ang. – *Standard Deviation*) odchylenie standardowe

**sGC** – (ang. – *Soluble Guanylyl Cyclase*) rozpuszczalna (cytozolowa) cyklaza guanylowa

**Skala NYHA** – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA, *New York Heart Association*) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca

**SMC** – (ang. – *Scottish Medicines Consortium*) Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** – 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.)

**VTE** – (ang. – *Venous Thromboembolism*) żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**WHO** – (ang. – *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**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

**ZP** – zatorowość płucna

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>20</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	43
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	45
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>46</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	46
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	46
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	56
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	57
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	58
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>59</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	73
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	80
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>81</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>81</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>83</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	83
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	83
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	84
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>84</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>86</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>87</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>90</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>92</b>

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bayer 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:** Bayer 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.

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

22.10.2014  
MZ-PLA-4610-16(3)/JOS/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: Adempas (riocyguat), 42 tabl. powl.:

- tabl. powl. 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305,
- tabl. powl. 1 mg; kod EAN: 5908229300336,
- tabl. powl. 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367,
- tabl. powl. 2 mg; kod EAN: 5908229300398,
- tabl. powl. 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428.

Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III), w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)".


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)

Adempas (riocyguat), tabl. powl. 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305 - 

Adempas (riocyguat), tabl. powl. 1 mg; kod EAN: 5908229300336 - 

Adempas (riocyguat), tabl. powl. 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367 - 

Adempas (riocyguat), tabl. powl. 2 mg; kod EAN: 5908229300398 - 

Adempas (riocyguat), tabl. powl. 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428 - 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK                       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego



*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Bayer Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 158  
02-326 Warszawa  
Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Bayer Pharma AG  
Muellerstrasse 178  
13353 Berlin  
Niemcy

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Actelion Registration Ltd. – Tracleer (bosentan / bozentan)
2. Pfizer Ltd. – Revatio (sildenafil / syldenafil)

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu** produktów leczniczych:

- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 1 mg; kod EAN: 5908229300336,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 2 mg; kod EAN: 5908229300398,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III), w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)" wpłynęły do AOTM dnia 22.10.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-4610-16(3)/JOS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;

- Analiza kliniczna „Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;

- Analiza wpływu na budżet „Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;

- Analiza racjonalizacyjna „Riocyguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Powyższe analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

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

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Adempas (riocyguat).

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących stosowania jakiegokolwiek produktu leczniczego w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym we wnioskowanym wskazaniu jest lek Adempas.

## 2.4. Problem zdrowotny

**ICD-10: I27 – inne zespoły sercowo – płucne**

**I27.0 – pierwotne nadciśnienie płucne**

**I26 – zator płucny**

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*) wynika między innymi z mechanicznego zamknięcia łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepliny. Najczęściej CTEPH jest odległym powikłaniem zatorowości płucnej (ZP lub PE, ang. *Pulmonary Embolism*), po której nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych. Donoszono, że pomimo leczenia przeciwzakrzepowego resztkowe skrzepliny tętnic płucnych mogą być stwierdzone u około 50% chorych po przebytych pierwszym epizodzie PE. Z kolei u około 1-2% chorych skrzepliny te mogą istotnie zwęzać naczynia powodując podwyższenie oporu płucnego. Zwężenie tętnic płucnych powoduje redystrybucję przepływu krwi i nadmierny przepływ w naczyniach bez skrzeplin. Prowadzi to do postępującego uszkodzenia zdrowych (nieobjętych zatorowością) naczyń i w konsekwencji tętnice ulegają przebudowie z wytworzeniem zmian spłotowatych podobnych do występujących w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Obserwowane podobieństwa między idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PH, ang. *Pulmonary Hypertension*) a CTEPH doprowadziły do próby zastosowania antagonistów receptorów endotelinowych u tych chorych.

### Epidemiologia

Nadciśnienie płucne jest stosunkowo rzadkim powikłaniem ostrej zatorowości płucnej. U zdecydowanej większości pacjentów po zatorze płucnym parametry hemodynamiczne w krążeniu płucnym normalizują się, a obecne tam skrzepliny ulegają rozpuszczeniu pod wpływem endogennego układu fibrynolizy. Szacuje się, że CTEPH rozwija się u zaledwie 0,1–0,5% pacjentów, którzy przeżyli ostrą PE. W 0,1–0,4% badań autopsyjnych wykazano współistnienie nadciśnienia płucnego i okluzji dużych naczyń płucnych. Nowsze prospektywne obserwacje pacjentów z ostrą PE sugerują, że częstość CTEPH w tej grupie chorych może być znacznie większa, ale nie wydają się one w pełni wiarygodne. Pengo i wsp. [Pengo 2004] w prospektywnej jednoosrodkowej obserwacji pacjentów z ostrą PE stwierdzili, że częstość objawowego CTEPH wynosi 1,0% po 6 miesiącach obserwacji, 3,1% po roku oraz 3,8% po 2 latach obserwacji. Czynniki zwiększającymi ryzyko CTEPH były: idiopatyczna PE, jej nawracający charakter, duże ubytki perfuzji w badaniach obrazowych, młodszy wiek pacjentów.

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii, prof. P. Podolca, obecnie w ośrodkach nadciśnienia płucnego w Polsce jest zdiagnozowanych 174 pacjentów z CTEPH nieoperacyjnym, przetrwałym lub oczekujących na zabieg endarterektomii płucnej (pacjenci kwalifikujący się do zabiegu nie kwalifikują się do wnioskowanego programu lekowego). Brak jest bardziej szczegółowych danych epidemiologicznych na temat rozpowszechnienia CTEPH.

[Źródło: stanowisko prof. P. Podolca]

W opinii eksperta klinicznego, [redacted] dane epidemiologiczne na temat przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego na świecie, a w większym jeszcze stopniu w Polsce są niepełne. Najbardziej prawdopodobne estymacje oparte na zagranicznych publikacjach sugerowałyby, że: w Polsce można spodziewać się około 30 tys. pacjentów z ostrą zatorowością płucną rocznie, ok 1% z nich może w ciągu roku rozwinąć CTEPH, około 50% spośród pacjentów z CTEPH to przypadki nieoperacyjne a 10-20% operowanych ma utrzymujące się nadciśnienie płucne. Przyjmując wspomniane dane należałoby spodziewać się **180** nowych pacjentów z CTEPH kwalifikujących się do programu lekowego i refundacji Adempasu rocznie w Polsce.

Uwzględnienie danych dotyczących CTEPH pochodzących z Polski – z rejestru prowadzonego przez Sekcję Krążenia Płucnego PTK oraz danych z obu krajowych ośrodków (Warszawa, Zabrze) przeprowadzających endarterektomie płucne w CTEPH, a także doświadczenie z prowadzenia programów lekowych w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, sugerują znacznie mniejsze liczby pacjentów. Rocznie operowanych we wspomnianych ośrodkach jest ok. 30 chorych, z których nie więcej niż 10 ma przetrwałe CTEPH po zabiegu. Nie ma istotnej liczby pacjentów oczekujących na zabieg powyżej 3 miesięcy. Około 30 pacjentów jest dyskwalifikowanych lub z różnych przyczyn nie poddaje się operacji. Wskazywałoby to na ok. 40 nowych pacjentów rocznie kwalifikujących się do programu. Liczba ta może się jednak istotnie zmniejszyć – prawdopodobnie co najmniej o ok. 50% w związku z wprowadzaniem w kraju nowej, interwencyjnej metody terapii nieoperacyjnego i przetrwałego CTEPH – plastyki balonowej tętnic płucnych. Procedura została zgłoszona przez Konsultanta Krajowego ds. kardiologii w lutym 2014 jako zasługująca na wprowadzenie do gwarantowanego koszyka świadczeń i obecnie oczekuje na odpowiednie decyzje AOTM i MZ.

Powyższa kalkulacja przystaje do danych zbieranych corocznie przez Sekcję Krążenia Płucnego PTK m.in. na temat aktualnej liczby pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH w kraju – ok. 140 osób. Te osoby byłyby w pierwszym rzędzie potencjalnymi kandydatami do programu lekowego. Doświadczenia z programów lekowych w nadciśnieniu płucnym wskazują natomiast, iż przyrost pacjentów w programie w kolejnych latach wynosi ok. 10% rocznie. Biorąc pod uwagę dane polskie oraz przewidywany wpływ balonowej plastyki tętnic płucnych na liczbę pacjentów z CTEPH i średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej > 30 mmHg (to kryterium w programie lekowym dla CTEPH o 5 mmHg wyżej niż wynosi definicja nadciśnienia płucnego oraz kryterium programu lekowego dla tętniczego nadciśnienia płucnego wynoszące > 25 mmHg) należy przewidywać ok. 150-200 pacjentów w pierwszym roku, a następnie wzrost tej liczby o ok. 20-30 pacjentów rocznie.

[źródło: stanowisko ██████████]

## Etiologia i patogeneza

Patogeneza CTEPH nie jest do końca wyjaśniona. Jako zasadniczy mechanizm przyjmuje się nieprawidłową rezolucję skrzeplin pozatorowych po ostrym epizodzie PE. Pozostający materiał całkowicie lub częściowo blokuje przepływ krwi w tętniczej części łożyska płucnego. Niektóre z pozostałości po skrzeplinach występują w postaci rozległych zwłókniałych struktur, inne — w postaci trudniejszych do przyżyciowego uwidocznienia, ale często równie istotnych hemodynamicznie wewnątrznaczyniowych pasm łącznotkankowych.

Nadal jednak nie wszyscy są przekonani, że CTEPH jest zawsze następstwem nierozpoznanej PE, a nie miejscowego wykrzepiania krwi w tętnicach płucnych. Istotnie, nie u wszystkich pacjentów z CTEPH udaje się znaleźć rozpoczynający chorobę ostry epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *Venous Thromboembolism*). U nie więcej niż 50% chorych stwierdza się dodatni wywiad w kierunku PE. Być może jednak w rzeczywistości częstość ostrego epizodu VTE jest większa, ponieważ nie ma swoistych objawów, a błędy w diagnostyce sprawiają, że PE często nie zostaje właściwie rozpoznawana w ostrym okresie. Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe może być także konsekwencją wielokrotnych skąpo-objawowych epizodów PE. W istocie choroba bywa czasem rozpoznana podczas kolejnego epizodu PE, podczas którego niewspółmiernie wysokie nadciśnienie płucne i przerost prawej komory przemawiają za przewlekłym charakterem choroby. Niezależnie od patomechanizmu objawy kliniczne pojawiają się jednak dopiero wtedy, gdy co najmniej 40% łożyska płucnego ulegnie zamknięciu.

Ważnym czynnikiem sprzyjającym progresji choroby zapoczątkowanej zwykle w dużych tętnicach płucnych jest przebudowa małych tętniczek oporowych w łożysku płucnym. Zapewne w wyniku podwyższonego ciśnienia i napięcia ścinającego w ograniczonej, drożnej części łożyska płucnego w CTEPH dochodzi do podobnej dysfunkcji śródbłonna, jak w wadach przeciekowych serca.

U chorych z CTEPH, podobnie jak u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, wykazano podwyższone stężenie endoteliny, zwiększoną ekspresję receptorów typu B dla endoteliny na komórkach mięśni gładkich naczyń, zmniejszone stężenie tlenu azotu oraz zmniejszone stężenie prostacykliny. Trudno rozstrzygnąć, czy dysfunkcja śródbłonna jest w tej postaci nadciśnienia płucnego bezpośrednią przyczyną przebudowy małych naczyń płucnych. Tym niemniej wykazano, że zmiany histopatologiczne w dystalnych naczyniach płucnych mają identyczny charakter, jak u chorych z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Polegają one na proliferacji błony wewnętrznej, rozplemie miocytów i pogrubieniu błony środkowej oraz tworzeniu zmian spłotowatych.

Drugim procesem, który wydaje się przyczyniać do postępu choroby, jest zakrzepica *in situ*, rozwijająca się lokalnie w tętnicach płucnych. Na powierzchni nowotworzących się naczyń, w obrębie organizującego się materiału zakrzepowo-zatorowego, wykazano zwiększoną ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *Plasminogen Activator Inhibitor 1*) oraz czynnika VIII sprzyjającego lokalnej zakrzepicy. Dysfunkcja śródbłonna, przebudowa naczyń i prawdopodobnie także miejscowe wykrzepianie w ich obrębie prowadzą do postępującego wzrostu oporu płucnego, zwiększenia obciążenia następczego prawej komory, przerostu jej ścian i, w końcu, do dysfunkcji prawej komory, objawów niewydolności serca, zespołu małego rzutu i zgonu. Raz rozpoczęty proces postępuje więc nawet wtedy, gdy udaje się zapobiec nawrotom PE poprzez odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe i/lub implantację filtrów do żyły głównej dolnej. Wydaje się jednak, że mechanizm ten wymaga pewnego granicznego obciążenia łożyska płucnego zwiększonym ciśnieniem — wstępne obserwacje badaczy wrocławskich sugerują, że jeśli średnie ciśnienie w tętnicy płucnej nie przekracza **30 mmHg**, spirala zdarzeń prowadzących do CTEPH nie zostaje uruchomiona.

## Czynniki ryzyka

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych opracowanych przez wspólną grupę roboczą składającą się z członków ESC (Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego) i ERS (Europejskiego Towarzystwa Oddechowego) nie powiązano żadnych swoistych mutacji genowych z rozwojem CTEPH. Chociaż nowsze opracowania sugerują występowanie CTEPH z częstością do 3,8% po przebytej ostrej zatorowości płucnej, większość ekspertów uważa, iż rzeczywista częstość występowania CTEPH po ostrej zatorowości płucnej wynosi 0,5–2%. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne stwierdza się również u osób, które

nie przeżyły klinicznie jawnego epizodu ostrej zatorowości płucnej oraz nie mają zakrzepicy żył głębokich (do 50% w różnych opracowaniach).

### Klasyfikacja ECS/ERS

Klasyfikacja kliniczna PH uległa licznym zmianom od czasu zaproponowania jej pierwszej wersji w 1973 r. na pierwszej międzynarodowej konferencji poświęconej PH, wspieranej przez WHO. W poprzedniej wersji wytycznych ESC dotyczących PAH przyjęto klasyfikację Evian-Venice, przedstawioną na drugim i trzecim światowym kongresie poświęconym PAH, odpowiednio w 1998 i 2003 r. W tych klasyfikacjach stany chorobowe przebiegające z PAH podzielono na pięć grup na podstawie cech patomorfologicznych, patofizjologicznych i specyfiki leczenia. Pomimo porównywalnych wzrostów PAP i PVR obserwowanych w rozmaitych grupach klinicznych, patomechanizmy, diagnostyka oraz implikacje rokownicze i lecznicze są całkowicie odmienne.

Podczas czwartego światowego sympozjum na temat PH, które odbyło się w Dana Point w Kalifornii, w uzgodnieniach ekspertów z całego świata zasadniczo utrzymano ogólną filozofię i organizację klasyfikacji Evian-Venice, dokonując jedynie poprawek w niektórych zagadnieniach w celu klarowniejszego ich przedstawienia i uwzględnienia nowych informacji. Nowa klasyfikacja kliniczna (pochodząca ze spotkania w Dana Point) ujęta jest w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (grupy kliniczne, kategorie kliniczne)**

1.	<b>Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)</b>
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
1’.	<b>Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóściczków płucnych</b>
2.	<b>Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca</b>
2.1.	Zaburzenia czynności skurczowej
2.2.	Zaburzenia czynności rozkurczowej
2.3.	Wady zastawkowe
3.	<b>Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji</b>
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.	<b>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne</b>
5.	<b>PH o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie</b>
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

**ALK-1** – gen aktywino-receptoropodobnej kinazy typu 1, **BMPR2** – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości, **HIV** – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności, **PAH** – tętnicze nadciśnienie płucne, **PH** – nadciśnienie płucne.

[Źródło: Wytyczne ESC 2009]

Nadciśnienie płucne (PH) jest stanem hemodynamicznym i patofizjologicznym, który można napotkać w przebiegu licznych chorób. Zostały one sklasyfikowane w sześciu grupach klinicznych (kategoriach klinicznych) o swoistej charakterystyce (Tabela 1):

1. tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa 1.),

2. choroba zarostowa żył płucnych (PVOD, grupa 1'),
3. PH w przebiegu chorób lewego serca (grupa 2.),
4. PH związane z chorobami płuc (grupa 3.),
5. **przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH (CTEPH, grupa 4.),**
6. w grupie 5. ujęto jednostki chorobowe, które z uwagi na ich różnorodność oraz rzadkość występowania nie mogły zostać wyczerpująco opisane w ramach wytycznych ESC.

### Klasyfikacja WHO – klasyfikacja czynnościowa (NYHA, zmodyfikowana przez WHO)

Pomimo dużej zmienności oceny przeprowadzanej przez tę samą osobę klasa czynnościowa WHO (WHO-FC) (Tabela 2) pozostaje mocnym czynnikiem predykcyjnym przeżywalności.

Klasyfikacja NYHA jest oparta na zależności pomiędzy występowaniem objawów klinicznych (zmęczenie, duszność), a wielkością wywołującego je wysiłku. Klasyfikacja ta obejmuje 4 klasy:

- klasa I – aktywność fizyczna bez ograniczeń,
- klasa II – łagodne ograniczenie aktywności fizycznej,
- klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej,
- klasa IV – niemożność wykonania jakiegokolwiek wysiłku bez wystąpienia dolegliwości.

**Tabela 2. Klasyfikacja czynnościowa w PH, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 r.**

<b>Klasa I</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
<b>Klasa II</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
<b>Klasa III</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
<b>Klasa IV</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

### Obraz kliniczny

Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe (CTEPH) można rozpoznać u pacjenta z odpowiednio udokumentowanym przewlekłym zorganizowanym materiałem zakrzepowo-zatorowym w tętnicach płucnych typu sprężystego — głównych, płatowych, segmentalnych, subsegmentalnych — jeśli w cewnikowaniu prawego serca stwierdza się w spoczynku średnie ciśnienie w tętnicy płucnej większe lub równe 25 mmHg, naczyniowy opór płucny powyżej 2 jednostek Wooda oraz ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych 15 mmHg lub mniej.

### Diagnostyka

Każdego chorego z niewyjaśnionym PH należy ocenić pod kątem CTEPH. Podejrzenie tej choroby jest silne, gdy chory ma w wywiadzie przebyty epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Osoby, które przeżyły ostrą zatorowość płucną, należy obserwować po ostrym epizodzie, by wykryć objawy CTEPH. Chorzy z ostrą zatorowością płucną i objawami wskazującymi na PH lub dysfunkcję RV, pojawiającymi się w którymkolwiek momencie hospitalizacji, powinni mieć wykonane kontrolne badanie echokardiograficzne w ramach przedłużonej obserwacji poszpitalnej (zwykle po 3-6 miesiącach), aby stwierdzić, czy PH ustąpiło.

U chorych z niewyjaśnionym podłożem PH zaleca się wykonanie **scyntygrafii** V/Q w celu wykluczenia CTEPH. Prawidłowy scyntygram V/Q wyklucza CTEPH. Wielorzędowa scyntygrafia CT jest wskazana wówczas, gdy wynik scyntygramu V/Q jest nieokreślony lub wykazuje on ubytki perfuzji. Nawet obecnie – w erze nowoczesnych wielorzędowych tomografów komputerowych, nie ma dostatecznych danych sugerujących, że prawidłowa angiografia CT wyklucza nadające się do zabiegu operacyjnego CTEPH. Gdy scyntygram V/Q i/lub angiogram CT wykazują nieprawidłowości wskazujące na CTEPH, chorego należy przekazać do specjalistycznego ośrodka z doświadczeniem w zachowawczym i operacyjnym leczeniu takich chorych. Aby określić właściwą strategię leczniczą, trzeba zwykle wykorzystywać techniki inwazyjne, jak RHC i tradycyjna arteriografia płucna. Koronarografia jest wskazana u kandydatów do PEA i chorych z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej. Aby zminimalizować ryzyko i uniknąć powtarzania procedur, badania te należy wykonać raczej w specjalistycznych ośrodkach niż w szpitalach kierujących chorych do tych ośrodków.

Ostateczne rozpoznanie CTEPH ustala się na podstawie przedwłośniczkowego PH (średnie PAP  $\geq$  25 mmHg, PWP  $\leq$  15 mmHg, PVR  $>$  2 j. Wooda) u chorych z licznymi przewlekłymi/zorganizowanymi zawężającymi zakrzepami w sprężystych tętnicach płucnych [główne (pień, prawa i lewa), płatowe, segmentalne, subsegmentalne].

### Leczenie i cele leczenia

Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe (CTEPH) to postać nadciśnienia płucnego spowodowana częściowym zamknięciem tętnic płucnych przez zorganizowane skrzepliny z często towarzyszącą przebudową drożnych oporowych tętniczek płucnych. Stanowi ono tak zwaną grupę 4 w aktualnie obowiązującej klasyfikacji nadciśnienia płucnego (Tabela 1). Chorzy z CTEPH powinni być **leczeni przeciwzakrzepowo do końca życia**, zwykle przy użyciu antagonistów witaminy K w takich dawkach, aby docelowy INR wynosił 2,0–3,0.

Z wielu względów jest to szczególne schorzenie. Wyjątkowość CTEPH wynika z wciąż istniejących, istotnych wątpliwości dotyczących przyczyn i mechanizmu jego rozwoju, a jednocześnie — z możliwości skutecznego leczenia znacznego odsetka pacjentów metodą chirurgiczną za pomocą **endarterektomii tętnic płucnych**. Ten złożony zabieg może przywrócić choremu wydolność wysiłkową, jakość życia i przewidywany okres przeżycia, bardzo ograniczone w przypadku braku możliwości zastosowania swoistej terapii CTEPH. Chorzy po operacji wymagają bezterminowego leczenia przeciwzakrzepowego.

Największym atutem endarterektomii płucnej są jej bardzo dobre wyniki odległe, znacznie lepsze niż wyniki chorych nieoperowanych. Jednak nie wszystkim chorych z CTEPH można poddać endarterektomii płucnej. Znajduje to odbicie w angiograficznych i hemodynamicznych kryteriach kwalifikacji pacjentów do tego zabiegu, które wymieniają przede wszystkim obecność centralnych, dostępnych dla kardiochirurga zmian zatorowych. U wielu osób, oprócz zmian centralnych (obejmujących obie tętnice płucne, naczynia płatowe i segmentarne), przeważają lub istnieją jako wyłączne zmiany obwodowe, subsegmentarne. Zmiany takie zmniejszają, a w ostatnim przypadku w zasadzie wykluczają możliwość skutecznego zabiegu. Chorzy z dominującymi zmianami obwodowymi stanowią przy tym niemały, sięgający czasami ponad 50%, odsetek przypadków CTEPH.

Z brakiem poprawy hemodynamicznej bezpośrednio po zabiegu wiąże się nieefektywność endarterektomii płucnej także u tych pacjentów z CTEPH, u których współistnieją pewne stany i schorzenia prawdopodobnie związane z rozwojem tej choroby. Należy do nich splenektomia, shunt komorowo-przedionkowy w leczeniu hydrocefalus, przewlekłe stany zapalne jelita, utrzymywanie na stałe cewnika w układzie żylnym i osteomyelitis. W obserwacji Bonderman i wsp. [Bonderman 2007] przyczyną niekorzystnego rokowania po endarterektomii okazało się przetrwałe nadciśnienie płucne u 92% tych chorych.

U ciężko chorych z CTEPH, niekwalifikujących się do endarterektomii płucnej, od dawna wykonywano transplantację jednego lub obu płuc i obecnie bardziej preferowaną transplantację serca i płuc. Zabiegi te są wykonywane w niewielu ośrodkach z umiarkowanie zadowalającymi rezultatami w przeszłości, ale także obecnie, z 20-procentową śmiertelnością szpitalną i 50-procentowym przeżyciem 5-letnim.

W przypadku niemożliwości wykonania zabiegu (m.in. w przypadku dystalnie położone skrzepliny) należy także rozważyć **leczenie farmakologiczne**. Od niedawna dla pacjentów nieoperowalnych pojawiła się nowa szansa, gdyż trwają próby kliniczne z nowoczesnymi wazodylatorami stosowanymi już z powodzeniem w tętniczym nadciśnieniu płucnym. Zachęcające wyniki przyniosło 3 miesięczne doustne leczenie **bozentanem** [Hoepfer 2005]. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu bosentan spowodował istotną poprawę hemodynamiczną, nie wpływając jednak po 16 tygodniach stosowania na tolerancję wysiłku ocenianą testem 6-minutowego marszu [Jaïs 2008]. Niekontrolowane badania wskazywały na potencjalne korzyści ze stosowania **sydenafilu** [Ghofrani 2003], w pilotażowej 12-miesięcznej podwójnie ślepej próbie z użyciem placebo obserwowano między innymi poprawę PVR i testu 6-minutowego marszu oraz spadek stężenia NT-pro-BNP. Nowoczesne wazodylatatory podawano z sukcesem także najczęściej chorym z proksymalną postacią w ramach leczenia pomostowego przed endarterektomią płucną [Bresser 2004]. Leki te nie zostały jednak jeszcze zarejestrowane w leczeniu CTEPH. Pierwszym lekiem zarejestrowanym w UE i USA w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym jest riociguat (Adempas).

**Tabela 3. Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniu płucnym**

Zalecenie	Klasa Zaleceń	Poziom Wiarygodności
Rozpoznanie CTEPH ustala się na podstawie obecności przedwłośniczkowego PH (średnie PAP $\geq$ 25 mmHg, PWP $\leq$ 15 mmHg, PVR $>$ 2 j. Wooda) u chorych z licznymi, przewlekłymi/zorganizowanymi zawężającymi skrzeplinami/zatorami w sprężystych tętnicach płucnych (pień, prawa, lewa, płatowe, segmentalne, subsegmentalne)	I	C

U chorych z CTEPH wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe przez całe życie	I	C
Chirurgiczna endarterektomia płucna jest zalecanym sposobem leczenia chorych z CTEPH	I	C
Gdy scyntygrafia perfuzyjna i/lub angiografia CT wykazuje zmiany wskazujące na CTEPH, chorego należy przekazać do ośrodka z odpowiednim doświadczeniem w chirurgicznej endarterektomii płucnej	IIa	C
Chorych należy kwalifikować do operacji na podstawie rozległości i umiejscowienia zorganizowanych skrzeplin, stopnia PH i obecności chorób współistniejących	IIa	C
Farmakoterapia swoista dla PAH może być wskazana u wybranych chorych z CTEPH, np. niebędących kandydatami do operacji lub z resztkowym PH po endarterektomii płucnej	IIb	C

## Rokowanie

Rokowanie w zaawansowanej CTEPH jest poważne i w dużym stopniu zależy od wysokości nadciśnienia płucnego. Śmiertelność 2-letnia u nieoperowanych, leczonych tylko antykoagulacyjnie chorych ze średnim ciśnieniem płucnym (MPAP, *Mean Pulmonary Artery Pressure*) > 30 mmHg po 2 latach wynosi 30%, a z MPAP > 50 mmHg po 5 latach nawet 90%.

## Przebieg naturalny

Po ostrym epizodzie PE przez okres od kilku miesięcy do kilku lat dochodzi do przebudowy materiału zakrzepowo-zatorowego w tętnicach płucnych i zastępowania go zorganizowaną tkanką łączną. Przebudowa i włóknienie obejmują nie tylko zmiany zatorowe w tętnicach płucnych, ale także błonę wewnętrzną i środkową naczyń, co w konsekwencji prowadzi do częściowego lub całkowitego zamknięcia ich światła, postępującego wzrostu oporu płucnego i rozwoju prawokomorowej niewydolności serca.

Nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe to choroba o podstępny i postępujący przebiegu. Jej pierwsza faza jest najczęściej bezobjawowa. Objawy kliniczne są nieswoiste; chory zgłasza postępującą duszność wysiłkową i obniżanie tolerancji wysiłku fizycznego. Krwioplucie, obrzęki, ból w klatce piersiowej i zasłabnięcie w trakcie wysiłku fizycznego są późnymi objawami choroby, świadczącymi o niewydolności prawej komory serca, która nie jest w stanie zapewnić odpowiedniego rzutu serca przy wzrastającym oporze płucnym. W badaniu przedmiotowym objawy także są nieswoiste, ponieważ występują we wszystkich innych postaciach nadciśnienia płucnego. Sinica centralna, wzmocnienie i rozdwojenie II tonu nad tętnicą płucną, szmer rozkurczowy nad zastawką tętnicy płucnej, szmer skurczowy niedomykalności trójdzielnej, przepętnienie żył szyjnych, obrzęki kończyn dolnych oraz powiększenie wątroby są późnymi objawami choroby i świadczą o niewydolności prawej komory. Objawem o wysokiej specyficzności, ale niskiej czułości, stwierdzanym u około 10% pacjentów z CTEPH, jest szmer nad obwodowymi polami płucnymi, najczęściej dolnymi, związany z turbulentnym przepływem krwi przez zamknięte częściowo naczynia. Nieswoiste objawy kliniczne oraz częsty brak wywiadu VTE prowadzą do mylnego rozpoznania innych patologii układu oddechowego lub krążenia i opóźniają właściwe rozpoznanie CTEPH. Czas od pierwszych objawów do rozpoznania choroby wynosi zwykle kilka lat, prowadząc do rozpoznania CTEPH w późnym stadium.

Choroba, zwłaszcza w zaawansowanym okresie, pozostawiona bez specyficznego leczenia, ma bardzo złe rokowanie. W badaniu obserwacyjnym Riedel i wsp. [Riedel 1982] wykazali, że śmiertelność w grupie pacjentów z CTEPH ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej powyżej 30 mmHg i 50 mmHg leczonych objawowo wynosiła odpowiednio ponad 30% i ponad 80% w trakcie 4- i 8-letniej obserwacji. W często cytowanej w światowym piśmiennictwie pracy Lewczuk 2001 wykazano, że średnie ciśnienie w tętnicy płucnej poniżej bądź powyżej 30 mmHg u pacjentów z CTEPH wiązało się odpowiednio z 12- lub 50-procentową śmiertelnością w trakcie 18,7-miesięcznej obserwacji. Wszyscy chorzy od momentu rozpoznania CTEPH powinni zostać poddani długotrwałemu leczeniu przeciwzakrzepowemu, najlepiej doustnym antykoagulantem, z utrzymaniem INR (*International Normalized Ratio*) w granicach 2,0–3,0, aby zapobiec nawrotom VTE i ograniczyć postęp zmian miejscowych w tętnicach płucnych. Zaleca się, aby przed podjęciem dalszych decyzji klinicznych pacjent po ostrym epizodzie PE był leczony przeciwzakrzepowo przez minimum 3 miesiące. W tym czasie może niekiedy dojść do regresji zmian zakrzepowo-zatorowych, istotnej poprawy hemodynamicznej i ustąpienia cech nadciśnienia płucnego.

[Źródło: Wieteska 2010, Lewczuk 2010, Pedowska-Włoszek 2009, wytyczne ESC 2009, Wielka Interna]



## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Adempas, tabl. powł. 0,5 mg; 42 tabl. powł.; kod EAN: 5908229300305, Adempas, tabl. powł. 1 mg; 42 tabl. powł., kod EAN: 5908229300336, Adempas, tabl. powł. 1,5 mg; 42 tabl. powł., kod EAN: 5908229300367, Adempas, tabl. powł. 2 mg; 42 tabl. powł., kod EAN: 5908229300398, Adempas, tabl. powł. 2,5 mg; 42 tabl. powł., kod EAN: 5908229300428.
Substancja czynna	Riocyguat
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania	Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenu azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie. Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP. Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO. Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

[ChPL Adempas]

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. i 2. 27/03/2014 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU/1/13/907)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (Adempas jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO: - z nieoperowalnym CTEPH; - z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; w celu poprawy wydolności wysiłkowej.)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin. Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi $\geq 95$ mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. U niektórych pacjentów z PAH możliwe jest uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi w teście 6-minutowego marszu (6MWD, ang. <i>Six-Minute Walk Distance</i> ) przy dawce 1,5 mg trzy razy na dobę. Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg trzy razy na dobę. <b>Dawka podtrzymująca</b> Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową to 7,5 mg, np. 2,5 mg trzy razy dziennie. Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem. W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.






<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<b>Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. <i>Pulmonary Arterial Hypertension</i>)</b> Adempas w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Skuteczność wykazano wśród populacji pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej.
<b>Przeciwwskazania</b>	- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil). - Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh). - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Cięża. - Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci. - Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	TAK

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie riocyguatu do obrotu na terenie USA w leczeniu CTEPH i PAH dn. 8 października 2013 r. Status leku sierocznego na terenie USA został nadany dn. 29 września 2013 r.

[Źródło: FDA]

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Cena zbytu netto</b>	Adempas (riocyguat), tabl. powł. 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305 -  Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1 mg; kod EAN: 5908229300336 -  Adempas (riocyguat), tabl. powł. 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367 -  Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2 mg; kod EAN: 5908229300398 -  Adempas (riocyguat), tabl. powł. 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428 - 
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa, odrębna grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	NIE

[Źródło: wnioski o objęcie refundacją]

### Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosków przekazany został uzgodniony program lekowy „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Został on przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego uzgodnionego programu lekowego dla riocyguatu**

<b>Nazwa programu</b>	<b>LECZENIE PRZEWLEKŁEGO ZAKRZEPOWO-ZATOROWEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)*</b> *Klasyfikacja ICD 10 nie uwzględnia współczesnej klasyfikacji nadciśnienia płucnego. Rozpoczęto procedurę jej modyfikacji.
-----------------------	---

<p><b>Kryteria włączenia do programu</b></p>	<p><b>Kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowane oraz udokumentowane przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS</li> <li>Spełnienie jednego z dwóch poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>nieoperowalne CTEPH</li> <li>przetrwale CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Przetrwale CTEPH to utrzymujące się nadciśnienie płucne (zgodnie z definicją hemodynamiczną zawartą w punkcie 3) przez co najmniej 6 miesięcy po endarterektomii płucnej (PEA) potwierdzone cewnikowaniem prawego serca,</li> </ol> </li> <li>Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej <math>\geq 30</math> mm Hg i naczyniowy opór płucny <math>\geq 300</math> dyn*sec*cm<sup>-5</sup> (lub 3,75 jednostki Wooda),</li> <li>klasa czynnościowa: od II do III według WHO,</li> <li>wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Badania nieinwazyjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>ocena klasy czynnościowej według NYHA;</li> <li>test 6-minutowego marszu;</li> <li>oznaczenie NT-pro-BNP;</li> <li>badanie echokardiograficzne.</li> </ol> </li> <li>Badania inwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie hemodynamiczne (aktualne, wykonane nie więcej niż 12 tygodni przed kwalifikacją) cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej,</li> </ul> </li> <li>Badania obrazowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>Do wyboru co najmniej 2 z 4 poniższych badań: <ol style="list-style-type: none"> <li>arteriografia tętnic płucnych,</li> <li>MRI,</li> <li>Angio CT</li> <li>scyntygrafia płuc.</li> </ol> </li> </ul> </li> </ol> <p>W przypadkach wątpliwych może być konieczne wykonanie wszystkich powyższych badań.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p><b>Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do włączenia do programu</b></p> <p>Wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil),</li> <li>ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),</li> <li>nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>ciąża,</li> <li>jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci,</li> <li>pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <math>&lt; 95</math> mm Hg na początku leczenia,</li> <li>choroba układu oddechowego z niewydolnością oddychania (w tym zwłaszcza skłonność do retencji dwutlenku węgla) jako dominująca przyczyna nadciśnienia płucnego,</li> <li>niewydolność lewej komory serca (w tym zwłaszcza z zaklinowanym ciśnieniem w tętnicy płucnej <math>\geq 15</math> mmHg) jako dominująca przyczyna nadciśnienia płucnego,</li> <li>brak skuteczności leczenia – jako kryterium wyłączenia.</li> </ol>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Schemat dawkowania riociguatu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>W okresie dostosowywania dawki wizyty kontrolne odbywają się co 2 tygodnie +/- 1 dzień.</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana co 3 – 6 miesięcy w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Badania nieinwazyjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>ocena klasy czynnościowej według NYHA;</li> <li>test 6-minutowego marszu;</li> <li>oznaczenie NT-pro-BNP.</li> </ol> </li> </ol> <p>Do monitorowania leczenia można wykorzystać również 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 klinicznych.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Badania inwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia w tętnicy płucnej, ciśnienia w prawym przedsionku, ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>co 12-24 miesiące;</li> <li>w przypadku pogorszenia dla celów kwalifikacji do plastyki naczyń płucnych lub przeszczepu płuc, jeśli terapia taka jest rozważana i możliwa.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>

<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<b>Określenie czasu leczenia w programie</b> Czas leczenia riocyguatem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.
---	--

**CTEPH** – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, **PEA** – endarterektomia płucna.

[Źródło: Program lekowy uzgodniony]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 24-25 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
  - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
  - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
  - Haute Autorite de Sante, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
  - Belgian Health Care Knowledge Centre [<http://www.kce.fgov.be/>];
  - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
  - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
  - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services [<http://www.ahrq.gov/>];
  - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
  - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
  - ECRI Institute [<https://www.ecri.org/>];
  - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/>];
  - Institute for Clinical Systems Improvements [[https://www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/](https://www.icsi.org/guidelines__more/)];
  - Health Canada, HC [<http://www.hc-sc.gc.ca/>];
  - Alberta Health Services, AHS [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemami kardiologicznymi:
  - European Society of Cardiology, ESC [<http://www.escardio.org/>];
  - American Heart Association, AHA [<http://www.heart.org/HEARTORG/>];
  - American College of Chest Physicians, ACCP [<http://www.chestnet.org/>];
  - Canadian Thoracic Society, CTS [[http://cts.lung.ca/cts-sct/home-accueil\\_e.php](http://cts.lung.ca/cts-sct/home-accueil_e.php)];
  - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTK [<http://www.ptkardio.pl/>].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH). Interwencjami wymienianymi w wytycznych są:

- endarterektomia tętnic płucnych (PEA)
- antagoniści witaminy K (VKA)
- terapia lekami stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH).

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu CTEPH









Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	<p><b>ESC 2009, 2014</b> European Society of Cardiology</p>	<p>Chorzy z CTEPH powinni być leczeni przeciwzakrzepowo do końca życia, zwykle przy użyciu antagonistów witaminy K w takich dawkach, aby docelowy INR wynosił 2,0–3,0.</p> <p><b>Endarterektomia tętnic płucnych (PEA)</b> jest leczeniem z wyboru w CTEPH i może prowadzić do wyleczenia.</p> <p>W wybranych przypadkach CTEPH może mieć zastosowanie farmakoterapia swoista dla PAH (rekomendacje klasa IIb, poziom dowodów B), zwłaszcza w następujących sytuacjach: (1) chorego nie uznaje się za kandydata do operacji, (2) uznaje się, że leczenie przedoperacyjne jest właściwe i poprawi hemodynamikę oraz (3) chory ma objawowe resztkowe/nawrotowe PH po endarterektomii płucnej.</p> <p>Na podstawie kilku niekontrolowanych badań sugeruje się, że ERA, PDE-5i i prostanoidy mogą zapewnić korzystne hemodynamiczne i kliniczne efekty u chorych z CTEPH, niezależnie od tego, czy byli uznani za operacyjnych czy nieoperacyjnych.</p> <p>Farmakoterapia przy użyciu <b>riociguatu</b> (rekomendacje klasa I, poziom dowodów B) – riociguat jest rekomendowany u pacjentów z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, i u pacjentów z CTEPH, którzy zostali uznani za nieoperacyjnych przez zespół specjalistów (zawierający przynajmniej jednego kardiochirurga doświadczonego w kwalifikacji do i przeprowadzaniu operacji/endarterektomii płucnej w CTEPH).</p>
Stany Zjednoczone	<p><b>AHA 2011</b> American Heart Association</p>	<p><b>Endarterektomia tętnic płucnych (PEA)</b> jest leczeniem z wyboru w CTEPH.</p> <p>Przed oceną możliwości przeprowadzenia PEA, należy zastosować standardowe postępowanie medyczne, w tym terapię warfaryną do uzyskania wartości INR w zakresie od 2 do 3. Leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną zmniejsza ryzyko nawrotowej zatorowości płucnej i zalecane jest u pacjentów z CTEPH do końca życia.</p> <p>Ewentualna terapia farmakologiczna (lekami specyficznymi dla PAH) nie powinna opóźniać przeprowadzenia PEA. Terapię farmakologiczną CTEPH rozważyć należy jedynie u pacjentów (1) uznanych za nieoperowalnych przez interdyscyplinarny zespół specjalistów z dużym doświadczeniem chirurgicznym lub (2) u których pomimo przeprowadzenia PEA obserwuje się ograniczenie wydolności fizycznej lub zaburzenia hemodynamiczne. U pacjentów z upośledzeniem parametrów hemodynamicznych po PEA należy na początku rozważyć ponowne przeprowadzenie PEA w ośrodku z większym doświadczeniem w leczeniu operacyjnym pacjentów z CTEPH.</p>
Niemcy	<p><b>CCC 2011</b> Cologne Consensus Conference</p>	<p>Chorzy z CTEPH powinni otrzymywać terapię przeciwzakrzepową przez całe życie zwykle przy użyciu antagonistów witaminy K w takich dawkach, aby docelowy INR wynosił 2,0-3,0.</p> <p>Decyzja co do sposobu leczenia powinna zostać podjęta w doświadczonym ośrodku, na podstawie interdyscyplinarnej dyskusji między internistami, radiologami i chirurgami. <b>Endarterektomia tętnic płucnych</b> jest leczeniem z wyboru w CTEPH i może prowadzić do wyleczenia. Z reguły chorego nie należy uważać za nieoperacyjnego, dopóki jego przypadek nie zostanie rozpatrzony przez doświadczonego chirurga.</p> <p>Do tej pory nie wykazano skuteczności leczenia CTEPH lekami specyficznymi dla PAH. Jednak terapię PAH-specyficzną można wziąć pod uwagę w przypadku szczególnych grup pacjentów: (1) pacjenci nieoperowalni, (2) jeżeli terapia przedoperacyjna poprawi hemodynamikę; (3) chory ma objawowe resztkowe/nawrotowe PH po endarterektomii płucnej.</p>
Kanada	<p><b>CTS 2010</b> Canadian Thoracic Society Pulmonary Vascular Disease – CTEPH Committee for Practice Guidelines (CPG) Development Committee, the Canadian Thoracic Society Canadian Respiratory Guidelines Committee</p>	<p>CTEPH – <b>PEA</b> jest terapią z wyboru u pacjentów z operowalnym CTEPH. Można rozważyć stosowanie leków typowych dla PAH u pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z resztkowym/nawrotowym PH po endarterektomii płucnej. Zalecanym leczeniem wspomagającym jest <b>terapia przeciwzakrzepowa, lekami moczopędnymi i tlenoterapia</b>. W przypadkach szczególnych zalecana jest również: digoksyna i blokery kanału wapniowego.</p> <p>Przetrwałe/nawrotowe PH po PEA oraz nieoperowalne CTEPH – należy rozważyć terapię farmakologiczną typową dla PAH (ERA [bozentan], PDE-5i [syldenafil], prostanoidy [epoprostenol, treprostynil]).</p>



**PEA** – endarterektomia tętnic płucnych; **CTEPH** – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; **PH** – nadciśnienie płucne; **PAH** – tętnicze nadciśnienie płucne, **ERA** – antagoniści receptora endoteliny, **PDE-5i** – inhibitory fosfodiesterazy typu 5.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

Większość odnalezionych rekomendacji nie odnosi się do wnioskowanej substancji riociguat (produkt leczniczy Adempas) ponieważ zostały one wydane przed datą zarejestrowania wnioskowanej substancji (data dopuszczenia na terenie EU – 27/03/2014 r.). Jedyna wytyczna z 2014 r. – rekomendacja Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego - pozytywnie odnosi się do stosowania riociguatu we wnioskowanym wskazaniu, zwracając jednak uwagę na konieczność kwalifikacji pacjentów jako nieoperacyjnych przez zespół specjalistów (zawierający przynajmniej jednego kardiochirurga doświadczonego w kwalifikacji do i przeprowadzaniu endarterektomii płucnej w CTEPH).

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu CTEPH w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
	Technologie medyczne <b>stosowane obecnie w Polsce</b> w wnioskowanym wskazaniu
	Pacjenci z nieoperacyjnym lub przetrwałym po endarterektomii płucnej CTEPH nie korzystają w Polsce z żadnej specyficznej refundowanej przez NFZ terapii, jedynie z leczenia wspomagającego – diuretyki, tlenoterapia, zwalczanie zaostrzeń niewydolności prawej komory serca z użyciem m.in. katecholamin itd. Część pacjentów przyjmuje poza wskazaniami leki, które w poprzednich badaniach klinicznych wykazały pewną skuteczność w obniżaniu naczyniowego oporu płucnego, jednak nie spełniając kryteriów skuteczności w pierwszorzędnym punkcie końcowym i nie uzyskały rejestracji dla CTEPH. Do leków tych należy sildenafil i bozentan, z których pierwszy stosowany jest częściej w związku z dostępnością i ceną preparatów generycznych
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec*	Obecnie nie ma alternatywnej technologii.
	Przed riociguatem żaden z leków nie otrzymał rejestracji EMA lub FDA do stosowania w CTEPH. Z uwagi na brak dostępnego leczenia część ośrodków w Polsce w ramach prób klinicznych stosowała riociguat lub inne leki swoiste, głównie sildenafil. Jednak brak jest danych epidemiologicznych na ten temat.
	<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>
	Zastąpiona zostanie opcja braku swoistego leczenia o potwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności. Należy również spodziewać się, że wdrożenie programu lekowego może zmniejszyć częstość i ciężkość zaostrzeń niewydolności prawej komory i tym samym zmniejszy/opóźni okresowe hospitalizacje chorych z nieoperacyjnym/przetrwałym CTEPH.
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec *	Riociguat jest jedyną zarejestrowaną technologią w leczeniu CTEPH nieoperacyjnego lub przetrwałego.
	Zastosowanie riociguatu jest nową technologią w leczeniu CTEPH. Dotychczas swoiste leczenie farmakologiczne tej choroby nie było finansowane ze środków publicznych.
	<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>
	Nie ma innej swoistej technologii dla tego wskazania.
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec *	Riociguat jest jedyną zarejestrowaną technologią w leczeniu CTEPH nieoperacyjnego lub przetrwałego.
	Dotychczas swoiste leczenie farmakologiczne tej choroby nie było finansowane ze środków publicznych. Riociguat jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w CTEPH.
	<b>Technologia medyczna uważana za <b>najsukuteczniejszą</b> w danym wskazaniu</b>
	Aktualnie nie ma innej swoistej technologii dla tego wskazania. Jest jednak prawdopodobne, że u części chorych może się nią okazać balonowa plastyka tętnic płucnych. U części chorych z nieoperowalnym/przetrwałym CTEPH może ona być opcją skuteczniejszą niż farmakoterapia w obniżeniu ciśnienia w tętnicy płucnej. W przypadku normalizacji ciśnienia płucnego po plastyce balonowej technologia ta mogłaby u części chorych spowodować ustąpienie kryteriów do włączenia pacjenta do programu lekowego. U innych obie metody byłyby komplementarne, przyczyniając się najprawdopodobniej do istotnej poprawy czynnościowej i rokowania w tej obecnie wciąż bardzo ciężkiej postaci CTEPH.
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec *	Riociguat jest jedyną zarejestrowaną technologią w leczeniu CTEPH nieoperacyjnego lub przetrwałego.
	Riociguat jest jedynym lekiem do stosowania w CTEPH nieoperacyjnym lub przetrwałym dla którego udowodniono skuteczność w badaniu z randomizacją i placebo.

Ekspert	Opinia			
	Technologia medyczna <b>zalecana</b> do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce			
	<p>Farmakoterapia przy użyciu riociguatu – poniżej rekomendacja (klasa I poziom dowodów B) postępowania w CTEPH zawarta w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, akceptowanych przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.</p> <table border="1" data-bbox="450 376 1425 450"> <tr> <td data-bbox="450 376 1310 450"><i>Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon, or have persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment.</i></td> <td data-bbox="1310 376 1366 450">I</td> <td data-bbox="1366 376 1425 450">B</td> </tr> </table> <p>Pragnę zwrócić uwagę na kluczową sprawę odpowiedzialnego kwalifikowania lub dyskwalifikowania pacjenta do leczenia kardiochirurgicznego, które jest leczeniem pierwszego wyboru w CTEPH.</p> <p>W powyższej rekomendacji uwzględniono w kryteriach oceny operacyjności konieczność dokonania jej przez doświadczonego w kwalifikacji do i przeprowadzaniu operacji/endarterektomii płucnej w CTEPH kardiochirurga. <b>Tego wymogu brakuje w ocenianym projekcie programu lekowego.</b></p> <p>Dodatkowo w programie lekowym dopuszczono przy badaniach kwalifikujących do wyboru 2 z 4 badań obrazowych klatki piersiowej: arteriografię płucną, angiografię tomografii komputerowej, MRI i scyntyografię. Pragnę zwrócić uwagę, że do odpowiedzialnej DYSKWALIFIKACJI pacjenta do endarterektomii niezbędna jest arteriografia płucna. <b>Zapis powinien więc zawierać wymóg arteriografii płucnej</b> dopuszczając następnie wybór co najmniej 1 z trzech pozostałych metod.</p>	<i>Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon, or have persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment.</i>	I	B
<i>Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon, or have persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment.</i>	I	B		
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec*	Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego riociguat jest rekomendowany u objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym nadciśnieniem płucnym po endarterektomii tętnic płucnych (klasa I zaleceń).			
	Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego riociguat jest rekomendowany u objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym nadciśnieniem płucnym po endarterektomii tętnic płucnych ( <i>Eur Heart J</i> 2014;35:3033-73). Rekomendacja w klasie I przy poziomie wiarygodności B.			

\* Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii

[Źródło: opinie ekspertów]

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla technologii wnioskowanej w analizach wnioskodawcy dobrano placebo oraz leki stosowane (zarejestrowane i refundowane) w tętnicznym nadciśnieniu płucnym – sydenafil i bozentan w ramach analizy klinicznej, natomiast ze względu na brak rejestracji i refundacji sydenafilu i bozentanu w ocenianym wskazaniu w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet jako komparator traktowano jedynie placebo (rozumiane jako standardowa terapia w CTEPH – leczenie wspomagające).

W tabeli poniżej zebrano argumenty wnioskodawcy odnośnie doboru komparatorów, wraz z komentarzem analityków Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Komparator podstawowy</b>		
placebo (rozumiane jako standardowa terapia w CTEPH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- na chwilę obecną nie ma w Polsce leku refundowanego w terapii CTEPH</li> <li>- poza lekiem riociguat, żaden lek dostępny w Polsce nie jest zarejestrowany w terapii CTEPH</li> </ul>	<b>Wybór zasadny.</b> Riociguat jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną zarejestrowaną do stosowania w CTEPH.
<b>Uwzględnione w analizie klinicznej</b>		
sydenafil (stosowanie off-label)	- zgodnie z rekomendacjami terapia farmakologiczna typowa dla PAH może być rozważona do stosowania u pacjentów z CTEPH, niebędących kandydatami do	Sydenafil oraz bozentan nie są zarejestrowane ani refundowane w ocenianym wskazaniu, podobnie jak

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
bozentan (stosowanie off-label)	operacji lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu endarterektomii tętnic płucnych - refundowane w Polsce w innym wskazaniu (w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”) - odnaleziono badania RCT oceniające efektywność sydenafilu oraz bozentanu w leczeniu CTEPH (zastosowanie „off-label”) względem placebo	pozostałe substancje obecnie refundowane w ramach programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. <b>Obecnie brak jest aktywnego leczenia dla grupy chorych spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.</b> Prowadzi się próby leczenia lekami stosowanymi w PAH (jak sydenafil, bozentan, iloprost, treprostynil, ambrisentan, tadalafil), ale brak jednoznacznych dowodów na ich skuteczność w CTEPH. Dobór określonej technologii jako komparatora nie powinien być uzależniony od dostępności badań RCT dla danego leku stosowanego w rozpatrywanym wskazaniu wykazanej w wyniku „wstępnego przeszukiwania medycznych baz danych”. Nieuzasadnione metodologiczne było więc kierowanie się przez wnioskodawcę dostępnością badań przy doborze komparatora (przez co sydenafil i bozentan zostały uwzględnione jako komparatory w ramach analizy klinicznej, a inne leki stosowane obecnie w leczeniu PAH już nie). Za doбором sydenafilu i bozentanu jako komparatorów mogłoby ewentualnie przemawiać ich częstsze stosowanie w aktualnej praktyce klinicznej (niż innych substancji refundowanych w leczeniu PAH), na co wskazują opinie ekspertów. Niekonsekwencją wnioskodawcy jest uwzględnienie sydenafilu i bozentanu jako komparatorów w ramach analizy klinicznej, ale już nie w ramach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet
<b>Nieuwzględnione w analizie</b>		
iloprost (stosowanie off-label)	- zgodnie z rekomendacjami terapia farmakologiczna typowa dla PAH może być rozważona do stosowania u pacjentów z CTEPH, niebędących kandydatami do operacji lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu endarterektomii tętnic płucnych - refundowany w Polsce w innym wskazaniu (w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”) - odnaleziono badanie <sup>1</sup> oceniające efektywność leku w leczeniu CTEPH (zastosowanie „off-label”), ale dotyczyło ono pacjentów bezpośrednio po PEA, co do których nie można stwierdzić występowania przetrwałego/nawrotowego nadciśnienia po PEA a raczej pooperacyjne nadciśnienie płucne. Populacja pacjentów uczestniczących w badaniu nie była więc zgodna z populacją wnioskowaną.	
treprostynil, ambrisentan, tadalafil	- zgodnie z rekomendacjami terapia farmakologiczna typowa dla PAH może być rozważona do stosowania u pacjentów z CTEPH, niebędących kandydatami do operacji lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu endarterektomii tętnic płucnych - refundowane w Polsce w innym wskazaniu (w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”) - brak badań RCT oceniających efektywność tych leków w CTEPH	

**PEA** – endarterektomia tętnic płucnych; **CTEPH** – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; **PAH** – tętnicze nadciśnienie płucne.

[Źródło: opracowanie własne AOTM na podstawie AW wnioskodawcy]

Eksperti i rekomendacje podkreślają, że obecnie – poza wnioskowanym lekiem – brak jest swobodnego leczenia o potwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności w leczeniu CTEPH. Można więc traktować riociguat jako jedyną opcję terapeutyczną dostępną w ocenianym wskazaniu. Niekonsekwentne jest podejście wnioskodawcy uwzględniające sydenafil i bozentan jako komparatory w analizie klinicznej, ale już nie w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Ponadto, przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy zestawienie wyników odrębnie dla riociguatu, bozentanu i sydenafilu na podstawie badań klinicznych kontrolowanych placebo nie ma wartości porównawczej i nie pozwala na przeprowadzenie wnioskowania odnośnie relatywnej skuteczności riociguatu względem sydenafilu i bozentanu (dlatego zestawienie to nie będzie przedstawiane w AWA).

<sup>1</sup> Kramm T, Eberle B, Guth S, Mayer E. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2005 Dec;28(6):882-8.



### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W dniu 13 maja 2014 r., w celu identyfikacji metaanaliz i/lub przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej riocyguatu stosowanego wśród pacjentów z CTEPH, autorzy AKL przeprowadzili wyszukiwanie w następujących, głównych bazach informacji medycznej:

- MEDLINE (via PubMed): 1966-13.05.2014,
- EMBASE (Embase.com): 1980-13.05.2014,
- Cochrane Library: do 13.05.2014.

Opracowana strategia wyszukiwania obejmowała słowa kluczowe związane z przedmiotową interwencją oraz metodyką poszukiwanych dowodów naukowych. Strategii nie zawężano względem populacji, komparatorów ani punktów końcowych. Nie przeprowadzono wyszukiwania aktualizującego przez dniem złożenia wniosku.

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych oraz innych źródeł nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w leczeniu chorych na CTEPH.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniu 10 listopada 2014 r., w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne badań wtórnych dotyczących leczenia riocyguatem. W jego wyniku nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych i metaanaliz spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Odnalezione prace były jedynie pracami poglądowymi i nie zostały uwzględnione w analizie.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych służących ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania riocyguatu wśród pacjentów chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie następujących baz danych pod kątem badań pierwotnych (oraz badań wtórnych) dotyczących riocyguatu w terapii CTEPH i PAH:

- MEDLINE (via PubMed): 1966-13.05.2014,
- EMBASE (Embase.com): 1980-13.05.2014,
- The Cochrane Library: do 13.05.2014.

Powyższe bazy danych przeszukano również pod kątem badań pierwotnych bozentanu i sydenafilu w CTEPH w dniu 13.05.2014 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme*,
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),

- o Pharmaceutical BENEFITs Advisory Committee (PBAC).

Przeszukano również:

- referencje odnalezionych doniesień,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>) – przeszukiwanie rejestrów przeprowadzono w dniu 22.05.2014 r.,
- wyszukiwarki internetowe.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza, a następnie sprawdzona przez drugiego. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez co najmniej dwóch spośród autorów analizy. Autorzy AKL nie przeprowadzili wyszukiwania aktualizującego przed dniem złożenia wniosku.

W dniach 6-7.11.2014 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne. W jego wyniku nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji poświęconych efektywności klinicznej riociguatu, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	- pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako II/III klasa wg NYHA/WHO (łącznie odsetek pacjentów z klasą I lub IV wg NYHA/WHO w badaniu <10%) - w analizie bezpieczeństwa riociguatu zostaną uwzględnieni również pacjenci z PAH	- inne typy PH	Charakterystyka populacji dla której przeprowadzono wyszukiwanie jest niemal całkowicie zgodna z charakterystyką populacji wnioskowanej – można uznać, że dopuszczenie pewnego odsetka pacjentów z klasą I lub IV wg NYHA/WHO w badaniu nie stanowi znaczącego ograniczenia – w rzeczywistości zidentyfikowanych badaniach było to maksymalnie 5% chorych.
<b>Interwencja</b>	riociguat stosowany zgodnie z ChPL	riociguat stosowany niezgodnie z ChPL	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	- bozentan (stosowanie <i>off-label</i> ) - sydenafil (stosowanie <i>off-label</i> )	- bozentan lub sydenafil w skojarzeniu z innym lekiem typowym w PAH	Wydaje się niezasadne ograniczenie wyszukiwania ze względu na komparator. Riociguat jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną w leczeniu CTEPH. Potencjalnie stosowane <i>off-label</i> mogą być wszystkie leki z grupy leków stosowanych w leczeniu PAH.
<b>Punkty końcowe</b>	- wydolność fizyczna (test 6-minutowego marszu) - klasa czynnościowa wg NYHA/WHO - pogorszenie stanu klinicznego - ocena duszności w skali Borga - parametry hemodynamiczne m.in.: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej,	- farmakokinetyka - farmakodynamika - doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag.

	naczyniowy opór płucny, ciśnienie w prawym przedsionku, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej - stężenie NT-pro-BNP w osoczu - jakość życia - zdarzenia niepożądane, w tym zgony		
<b>Typ badań</b>	- prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych - prospektywne, kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji - badania obserwacyjne i opisowe trwające co najmniej 4 tygodnie	- badania obserwacyjne i opisowe z okresem obserwacji poniżej 4 tygodni (mała wartość kliniczna wyników) - artykuły przeglądowe i poglądowe	
<b>Stan publikacji</b>	- badania RCT oraz fazy przedłużone badań RCT opublikowane w formie pełnego tekstu lub abstraktu konferencyjnego - badania RCT oraz fazy przedłużone badań RCT nieopublikowane, których wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie pełnego tekstu	- badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie - badania obserwacyjne i opisowe opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, - badania opublikowane w formie listów do redakcji	
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	

**CTEPH** – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; **PH** – nadciśnienie płucne.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz danych (opisanego w Rozdz. 3.3.1.1.) autorzy AKL wnioskodawcy odnaleźli 156 artykułów i abstraktów, z czego (po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń) do analizy pełnotekstowej włączono 137 prac, a spośród nich (po szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia) ostatecznie do analizy klinicznej włączono 4 badania:

1. badania kliniczne riociguatu przeprowadzone w populacji pacjentów z CTEPH (**CHEST-1**),
2. badania kliniczne riociguatu przeprowadzone w populacji pacjentów z PAH (**PATENT-1**) – badanie włączone jedynie na analizy bezpieczeństwa, ze względu na populację niezgodną z wnioskowaną,
3. badanie kliniczne bozentanu (**BENEFIT**),
4. badanie kliniczne sydenafilu (**Suntharalingam 2008**).

Odnalezione badania znacznie różniły się między sobą wielkością populacji. W badaniu riociguatu CHEST-1 wzięło udział 261 pacjentów, natomiast w badaniu PATENT-1 – 443 pacjentów. Badania potencjalnych komparatorów były mniej liczne. Populacja w badaniu bozentanu BENEFIT wynosiła 157 pacjentów, a w badaniu sydenafilu Suntharalingam 2008 jedynie 19 pacjentów.

We wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych komparatorem było placebo, a badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badanie riociguatu CHEST-1 oceniono w skali Jadad na 5 punktów, natomiast badanie bozentanu BENEFIT i badanie sydenafilu Suntharalingam 2008 oceniono na 3 punkty, co w obu przypadkach wynika z braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Ponadto wiarygodność badania Suntharalingam 2008 jest ograniczona ze względu na zbyt małą populację badania do wykazania statystycznie istotnych różnic między grupami oraz znamienne różnice między grupami utworzonymi w wyniku randomizacji na początku badania.

---

Pacjenci z CTEPH w badaniach riociguatu, bozentanu i sydenafilu nie mogli przyjmować innych leków typowych w PAH (antagonistów receptora endoteliny, prostanoidów, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5). Natomiast pacjenci z PAH włączeni do analizy bezpieczeństwa riociguatu zgodnie z ChPL mogli przyjmować leczenie skojarzone z antagonistą receptora endoteliny oraz prostanoidami.

Szczegółowy opis metodologii włączonych do przeglądu badań znajduje się w tabelach poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	PATENT-1 Ghofrani 2013b <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare	CHEST-1 Ghofrani 2013a <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare	BENEFIT Jais 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals	Suntharalingam 2008 <u>Źródło finansowania:</u> leki sponsorowane przez Pfizer Global Research & Development, Sandwich, Kent, UK
Metodyka	<p><b>Typ badania:</b> RCT</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja przeprowadzona w stosunku 2:4:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i wygenerowanego komputerowo kodu randomizacji</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Grupy:</b> równoległe</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> brak danych</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT/ACA</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> faza randomizowana 12 tygodni; faza przedłużona trwająca ok. 1 roku</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, 38 (8,6%) (w tym 7,3% łącznie w grupach riociguatu i 12% w grupie placebo)</p> <p><b>Skala Jadad:</b> brak danych</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Wieloośrodkowe (124 ośrodki); międzynarodowe (30 państw)</b></p>	<p><b>Typ badania:</b> RCT</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, przeprowadzona w stosunku 1:2 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i wygenerowanego komputerowo kodu randomizacji</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Grupy:</b> równoległe</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT/ACA</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> faza randomizowana 16 tygodni; faza przedłużona trwająca ok. 1 roku (CHEST-2)</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, 18 (6,9%) (w tym 8% w grupie riociguatu i 6% w grupie placebo)</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Wieloośrodkowe (89 ośrodków); międzynarodowe (29 państw)</b></p>	<p><b>Typ badania:</b> RCT</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Grupy:</b> równoległe</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT/ACA</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> faza randomizowana 16 tygodni; faza przedłużona trwająca ok. 3,3 roku (BENEFIT OL)</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, 8 (5,1%) (3,9% w grupie bozentanu i 6,3% w grupie placebo)</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Wieloośrodkowe (26 ośrodków); międzynarodowe (13 państw)</b></p>	<p><b>Typ badania:</b> RCT</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja przeprowadzona w stosunku 1:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Grupy:</b> równoległe</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i>#</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT/ACA i PP</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> faza randomizowana 12 tygodni; faza przedłużona do 1 roku</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, 1 (5,3%) (w grupie sildenafilu 11% w grupie placebo 0%)</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p>Jeden ośrodek; Wielka Brytania</p>
Interwencje	<p><u>Interwencja badana:</u> Riociguat 0,5-2,5 mg 3 x dziennie (N=254), Riociguat 0,5-1,5 mg 3 x dziennie (N=63)**</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> Placebo (N=126)**</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> Riociguat 0,5-2,5 mg 3 x dziennie (N=173)*</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> Placebo (N=88)*</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> Bozentan 62,5-125 mg 2 x dziennie (N=77)^</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> Placebo (N=80)</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> Sildenafil 40 mg 3 x dziennie (N=9)^</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> Placebo (N=10)^</p>
Populacja	<p>Pacjenci z objawowym PAH</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek od 18 do 75 lat; diagnoza objawowego PAH (idiopatyczne, "dziedziczne", związane z chorobą tkanki łącznej, wrodzoną wadą</p>	<p>Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek od 18 do 80 lat; nieoperowalne CTEPH lub przetrwałe bądź nawrotowe nadciśnienie płucne po PEA; wynik w 6-</p>	<p>Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA (&gt;6 miesięcy po PEA)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek od 18 do 80 lat; diagnoza CTEPH potwierdzona badaniem wentylacji/perfuzji płuc i angiografią płucną; diagnoza</p>	<p>Pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> nadciśnienie płucne potwierdzone cewnikowaniem prawego serca; CTEPH potwierdzone badaniem</p>

ID badania, źródło finansowania	<b>PATENT-1</b> Ghofrani 2013b <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare	<b>CHEST-1</b> Ghofrani 2013a <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare	<b>BENEFIT</b> Jais 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals	<b>Suntharalingam 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> leki sponsorowane przez Pfizer Global Research & Development, Sandwich, Kent, UK
	<p>serca, nadciśnieniem wrotnym z marskością wątroby lub z przyjmowaniem anoreksygenu lub amfetaminy); naczyniowy opór płucny większy niż 300 dyn*sec/cm<sup>5</sup>; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej co najmniej 25 mmHg; wynik w 6-minutowym teście marszu 150-450 m;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przyjmowanie leków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub dożylnych prostanoidów</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 443</p>	<p>minutowym teście marszu 150-450 m; naczyniowy opór płucny większy niż 300 dyn*sec/cm<sup>5</sup>; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej co najmniej 25 mmHg; CTEPH zdiagnozowano co najmniej dwiema metodami: badanie wentylacja/perfuzja, angiografia płucna, spiralna tomografia komputerowa, angiografia rezonansu magnetycznego;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przyjmowanie antagonistów receptora endoteliny, analogu prostacykliny, inhibitora fosfodiesterazy typu 5 lub leków uwalniających tlenek azotu w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 261</p>	<p>nieoperowalnego CTEPH z powodu peryferyjnego umiejscowienia zakrzepów (wykazane w angiografii płuc) lub przetrwałe / nawrotowe nadciśnienie płucne po PEA niemożliwe do leczenia chirurgicznego, bez oznak nawrotu choroby zakrzepowo-zatorowej; II/III/IV klasa czynnościowa wg WHO; wynik w 6-minutowym teście marszu &lt;450 m; średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥25 mmHg; ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej &lt;15 mmHg; naczyniowy opór płucny podczas odpoczynku ≥300 dyn*sec/cm<sup>5</sup>; przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych w efektywnych dawkach na 3 miesiące przed randomizacją;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> inne typy PH; obturacyjne choroby płuc; restrykcyjne choroby płuc (całkowita pojemność płuc &lt;60% przewidywanej wartości); pacjenci, którzy przeszli PEA lub u których wystąpiła objawowa zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; przyjmowanie ksymelagatranu, sirolimusu, flukonazolu, gliburydu inhibitorów kalcyneuryny i wszelkich leków typowych w PAH.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 157</p>	<p>wentylacji/perfuzji płuc oraz angiografią płucną; <i>de novo</i> zdiagnozowane dystalne CTEPH lub przetrwałe nadciśnienie płucne &gt;3 miesięcy po PEA (skrzące dystalne);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przyjmowanie terapii typowej dla PH lub terapii azotanami na 6 miesięcy przed włączeniem do badania; wynik w 6-minutowym teście marszu &lt;100 lub &gt;450 m.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 19</p>
Punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej,</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej,</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>procentowa zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w spoczynku w odniesieniu do wartości początkowej,</li> <li>zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej,</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p>

ID badania, źródło finansowania	PATENT-1 Ghofrani 2013b <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare	CHEST-1 Ghofrani 2013a <u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare	BENEFIT Jais 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals	Suntharalingam 2008 <u>Źródło finansowania:</u> leki sponsorowane przez Pfizer Global Research & Development, Sandwich, Kent, UK
	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w odniesieniu do wartości początkowej,</li> <li>stężenie NT-pro-BNP w osoczu,</li> <li>klasa czynnościowa wg WHO (adaptacja klasyfikacji NYHA),</li> <li>czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego,</li> <li>wynik w skali duszności Borga,</li> <li>jakość życia oceniona kwestionariuszem EQ-5D i kwestionariuszem Living with Pulmonary Hypertension (LPH),</li> <li>inne parametry hemodynamiczne,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) w odniesieniu do wartości początkowej,</li> <li>stężenie NT-pro-BNP w osoczu,</li> <li>klasa czynnościowa wg WHO (adaptacja klasyfikacji NYHA),</li> <li>czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego,</li> <li>wynik w skali duszności Borga, zmierzony na zakończenie testu 6-minutowego marszu,</li> <li>jakość życia oceniona kwestionariuszem EQ-5D i kwestionariuszem Living with Pulmonary Hypertension (LPH),</li> <li>inne parametry hemodynamiczne,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>klasa czynnościowa wg WHO,</li> <li>wskaźnik sercowy,</li> <li>całkowity opór płucny,</li> <li>ciśnienie w prawym przedsionku,</li> <li>ciśnienie w tętnicy płucnej,</li> <li>wysycenie tlenem krwi żyłnej w spoczynku,</li> <li>czas do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego,</li> <li>stężenie NT-pro-BNP w osoczu,</li> <li>indeks duszności Borga oceniony bezpośrednio po 6-minutowym teście marszu,</li> <li>jakość życia oceniona kwestionariuszem SF-36,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>klasa czynnościowa wg WHO,</li> <li>parametry hemodynamiczne m.in.: ciśnienie w prawym przedsionku, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, ciśnienie okluzji tętnicy płucnej, rzut serca,</li> <li>jakość życia oceniona kwestionariuszem CAMPHOR,</li> <li>stężenie NT-pro-BNP w osoczu.</li> </ul>
Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Brak danych	tak	grupy różniły się znamienne odsetkiem kobiet	grupy różniły się znamienne odsetkiem kobiet, odsetkiem osób w II i III klasie czynnościowej wg WHO, wynikami kwestionariusza CAMPHOR (objawy, funkcjonowanie, całkowita jakość życia) oraz odsetkiem pacjentów po PEA

\* pacjenci mogli przyjmować leki przeciwzakrzepowe, diuretyki, glikozydy nasercowe, blokery kanałów wapniowych i suplementację tlenu.

\*\*pacjenci mogli przyjmować leki z grupy antagonistów receptora endoteliny w stałych dawkach (44%), niedożyłne prostanoidy w stałych dawkach (6%), leki moczopędne oraz suplementację tlenu.

^ pacjenci mogli otrzymywać leki z grupy blokerów kanału wapniowego jeśli leczenie rozpoczęto co najmniej 1 miesiąc przed randomizacją.

^^ wszyscy pacjenci przed randomizacją otrzymali inhalację tlenkiem azotu oraz syldenafil dożylnie 100 ng/l i 300 ng/l (równoważnik najwyższego stężenia leku w osoczu po przyjęciu syldenafilu w dawce 25 mg i 50 mg doustnie w celu oceny ostrej reaktywności naczyń krwionośnych).

# badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby wykazać znamienne różnicę między grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym: 6MWD (małe prawdopodobieństwo odrzucenia fałszywej hipotezy zerowej).

**ACA** – analiza dostępnych przypadków; **PVR** – naczyniowy opór płucny;

W badaniu CHEST-1 średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 59±14 lat. Większość populacji badania stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH (ok. 70%). U większości pacjentów w badaniu CHEST-1 zaburzenia czynnościowe kwalifikowano jako II lub III klasa czynnościowa wg WHO (razem 95%). Odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO wynosił w zależności od grupy maksymalnie 5%. Również w badaniu PATENT-1 odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO był niski i wynosił nie więcej niż 4%.

W randomizowanym badaniu BENEFIT średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 63 lata. Większość populacji badania stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH (72%). U większości pacjentów zaburzenia czynnościowe kwalifikowano jako II lub III klasa czynnościowa wg WHO (odpowiednio 28% i 68%). Odsetek pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO wynosił 3%. Faza randomizowana badania trwała 16 tygodni, następnie badanie przedłużono o ok. 3,3 roku (faza otwarta, BENEFIT OL).

W randomizowanym badaniu Suntharalingam 2008 średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 55±15 lat. Większość populacji badania stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH (78%). Zaburzenia czynnościowe pacjentów w badaniu sklasyfikowano jako II lub III klasa czynnościowa wg WHO. Faza randomizowana badania trwała 12 tygodni, następnie badanie przedłużono do 1 roku (faza otwarta).

**Tabela 13. Częściowa charakterystyka populacji w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej**

Badanie	Interwencja	CTEPH		Klasa czynnościowa wg NYHA/WHO, n (%)				
		nieoperowalny, n (%)	pooperacyjny, n (%)	I	II	III	IV	Brak danych
<b>CHEST-1</b> (Ghofrani 2013a)	Riocyguat (N=173)	121 (70)	52 (30)	3 (2)	55 (32)	107 (62)	8 (5)	0
	Placebo (N=88)	68 (77)	20 (23)	0 (0)	25 (28)	60 (68)	2 (2)	1 (1)
<b>PATENT-1</b> (Ghofrani 2013b)	Riocyguat (N=317; pacjenci z PAH)	nd	nd	10 (3)	127 (40)	179 (56,5)	1 (0)	0 (0)
	Placebo (N=126; pacjenci z PAH)	nd	nd	4 (3)	60 (48)	58 (46)	3 (2)	1 (1)
<b>BENEFIT</b> (Jais 2008)	Bozentan (N=77)	55 (71)	22 (29)	0 (0)	22 (29)	51 (66)	3 (4)	1 (1)
	Placebo (N=80)	58 (72)	22 (28)	0 (0)	22 (28)	56 (70)	2 (2)	0 (0)
<b>Suntharalingam 2008</b>	Sildenafil (n=9)	7 (78)	2 (22)	0 (0)	3 (33)	6 (67)	0 (0)	nd
	Placebo (N=10)	3 (30)	7 (70)	0 (0)	8 (80)	2 (20)	0 (0)	nd

[opracowane na podstawie AW wnioskodawcy]

**Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrótowo używane w badaniach)	Badanie	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>Skala duszności Borga</b>	CHEST-1 PATENT-1 BENEFIT	Duszność w skali Borga ocenia się w zakresie 0-10, gdzie 0 oznacza brak duszności a 10 maksymalną duszność.	



<b>Kwestionariusz LPH</b> (ang. <i>Living with Pulmonary Hypertension</i> )	CHEST-1 PATENT-1	Kwestionariusz LPH jest adaptacją kwestionariusza Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire i ocenia jakość życia w zakresie od 0 do 105, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.	Brak uwag.
<b>Kwestionariusz EQ-5D</b> (EuroQoL-5D)	CHEST-1 PATENT-1	Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	
<b>Kwestionariusz SF-36</b> (ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> )	BENEFIT	Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Do oceny zmiany percepcji zdrowia w ciągu ostatniego roku (ang. <i>health transition</i> ) służy jedno pytanie.	
<b>Kwestionariusz CAMPHOR</b> (ang. <i>Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review</i> )	Suntharalingam 2008	CAMPHOR to kwestionariusz specyficzny dla nadciśnienia płucnego, wypełniany samodzielnie przez chorego. Składa się z 3 części, z których dwie służą do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (objawy i aktywność), a trzecia służy do oceny ogólnej jakości życia. Sekcja dotycząca "objawów" składa się z 25 pytań, z których można uzyskać od 0 do 25 punktów, a wyższy wynik świadczy o występowaniu większej liczby objawów. Sekcja dotycząca "aktywności" składa się z 15 pytań, z których można uzyskać od 0 do 30 punktów, a niższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Finalna sekcja dotycząca całkowitej jakości życia składa się z 25 pytań z których można uzyskać od 0 do 25 punktów, a wyższy wynik wskazuje na gorszą jakość życia. [McKenna 2006]	

[Źródło: opracowane na podstawie AW wnioskodawcy]

**Tabela 15. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.**

Badanie	Definicje punktu końcowego – Pogorszenie stanu klinicznego
<b>Badanie CHEST-1</b>	Za wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego uznaje się wystąpienie jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z dowolnej przyczyny,</li> <li>• przeszczep serca/płuc,</li> <li>• ratująca życie PEA z powodu pogorszenia przetrwałego nadciśnienia płucnego,</li> <li>• włączenie innych leków typowych w PAH (antagonistów receptora endoteliny, prostanoidów, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5) z powodu pogorszenia nadciśnienia płucnego,</li> <li>• pogorszenie o &gt;15% w odniesieniu do wartości początkowej lub o &gt;30% w odniesieniu do ostatniego pomiaru dystansu przebytego w ciągu 6 min. z powodu postępującego nadciśnienia płucnego,</li> <li>• trwałe pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO z powodu postępującego nadciśnienia płucnego;</li> </ul>
<b>Badanie BENEFIT</b>	Za wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego uznaje się wystąpienie jednego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon,</li> <li>• przeszczep płuc,</li> <li>• hospitalizacja z powodu pogorszenia nadciśnienia płucnego.</li> </ul>
<b>Suntharalingam 2008</b>	Za wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego uznano włączenie innego leku typowego w PAH (bozentan).

[Źródło: opracowane na podstawie AW wnioskodawcy]

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne riociguatu (CHEST-1, PATENT-1), 1 randomizowane badanie kliniczne bozentanu (BENEFIT) i 1 randomizowane badanie kliniczne syldenafilu (Suntharalingam 2008). Wśród badań riociguatu jedno przeprowadzono w populacji pacjentów z CTEPH (CHEST-1), drugie w populacji pacjentów z PAH (PATENT-1) – badanie to było włączane jedynie do analizy bezpieczeństwa. We wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych komparatorem było placebo, a badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badanie riociguatu CHEST-1 oceniono w skali Jadad na 5 punktów, natomiast badanie bozentanu BENEFIT i badanie syldenafilu Suntharalingam 2008 oceniono na 3 punkty, co w obu przypadkach wynika z braku opisu metody randomizacji i zaślepienia. Ponadto wiarygodność badania Suntharalingam 2008 jest ograniczona ze względu na zbyt małą populację badania do wykazania statystycznie istotnych różnic między grupami oraz znamienne różnice między grupami utworzonymi w wyniku randomizacji na początku badania.

W badaniach CHEST-1, BENEFIT i Suntharalingam 2008 testowano hipotezę badawczą typu **superiority**, jednak badanie Suntharalingam 2008 nie miało wystarczającej mocy statystycznej (z powodu małej liczebności, N=19), aby wykazać znamienne różnicę między grupami w pierwszorzędnym punkcie końcowym (6MWD).

Trzy z czterech badań włączonych do analizy są przeprowadzone w części na polskiej populacji. Badania CHEST-1, PATENT-1 i BENEFIT zostały przeprowadzone m.in. w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Wielkiej Brytanii, Austrii, Belgii, Francji, **Polsce**, Czechach, Hiszpanii.

[Źródło: <http://clinicaltrials.gov>]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest mała liczba badań o największej wiarygodności danych. Odnaleziono dwa randomizowane kontrolowane placebo badania kliniczne riociguatu (CHEST-1 i PATENT-1). Badanie CHEST-1 przeprowadzono w populacji pacjentów z CTEPH, natomiast badanie PATENT-1 w populacji pacjentów z PAH. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio riociguat z komparatorami. Natomiast odnaleziono jedno randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne bozentanu (BENEFIT) oraz jedno randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne syldenafilu (Suntharalingam 2008).”
- „Zakwalifikowane randomizowane badania kliniczne znacznie różniły się wielkością populacji. W badaniach riociguatu wzięło udział 216 (CHEST-1) i 443 (PATENT-1) pacjentów, w badaniu bozentanu 157 pacjentów, a w badaniu syldenafilu 19 osób. Ze względu na małą liczbę odnalezionych badań RCT (po jednym dla każdego leku) oraz zbyt małe populacje w badaniach bozentanu (N=157) oraz syldenafilu (N=19), aby wykazać statystycznie istotne różnice między lekami, nie przeprowadzono porównania pośredniego.”
- „Dodatkowym ograniczeniem analizy klinicznej jest mała wiarygodność badania RCT syldenafilu (Suntharalingam 2008). W badaniu tym wzięło udział tylko 19 pacjentów. Grupy utworzone w wyniku randomizacji różniły się znamienne na początku badania m.in.: odsetkiem osób w II i III klasie czynnościowej wg WHO, wynikiem kwestionariusza CAMPHOR oraz odsetkiem pacjentów po PEA. Ponadto populacja badania była zbyt mała, aby wykazać statystycznie istotne różnice między grupami.”
- „Ograniczeniem analizy również jest mała liczba badań stanowiących dodatkowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych leków. Dla riociguatu odnaleziono jedno niekontrolowane badanie II fazy, jednak ze względu na włączenie do badania pacjentów, którzy kwalifikowali się do PEA, ale odmówili zgody na przeprowadzenia zabiegu, nie zostało ono włączone do głównej części analizy klinicznej (...).”

#### Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- krótki okres obserwacji (12-16 tygodni fazy randomizowane badań). Fazy przedłużone badań dla riociguatu nadal trwają, jedynie faza przedłużona badania dla syldenafilu (BENEFIT OL) i badania bozentanu jest zakończona;
- w podstawowym i **jedynym** badaniu oceniającym efektywność kliniczną riociguatu (względem placebo) we wnioskowanym wskazaniu – CHEST-1 uczestniczyła pewna liczba pacjentów niespełniająca kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, **mianowicie 5% pacjentów z I bądź IV klasą czynnościową wg WHO**. Ponadto kryteria kwalifikacji do badania uwzględniają pacjentów ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej **co najmniej 25 mm Hg**, natomiast zgodnie z wnioskowanym programem lekowym jest to **co najmniej 30 mm Hg**;
- **nie ma wartości porównawczej** przedstawione w analizie wnioskodawcy zestawienie wyników z poszczególnych badań randomizowanych kontrolowanych placebo dla riociguatu, bozentanu i

sydenafilu. Badania dla bozentanu, a zwłaszcza sydenafilu cechują się niską liczebnością populacji i ograniczoną jakością. Przyjęcie w analizie klinicznej bozentanu i sydenafilu jako komparatorów jest niekonsekwentne wobec pominięcia tych substancji jako komparatorów w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ilościowa oraz jakościowa synteza wyników w analizie efektywności klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest przejrzysta i czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Wyniki badań w AKL wnioskodawcy (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w analizie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów analizy klinicznej.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy oceniono w więcej niż jednym badaniu, przeprowadzano metaanalizę danych zgodnie z zaleceniami QUORUM (w ramach oceny bezpieczeństwa riociguatu). Wykorzystano program RevMan wersja 5.2.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*Odds Ratio*, **OR**) oraz różnicę ryzyka (ang. *Risk Difference*, **RD**). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnicę (ang. *Weighted Mean Difference*, **WMD**), zwaną w nowej nomenklaturze zaproponowanej w piątej edycji podręcznika *Cochrane Handbook* po prostu średnią różnicą (ang. *Mean Difference*, **MD**). W przypadku braku danych do samodzielnego obliczenia MD, średnią różnicę przedstawiono za pierwotnymi publikacjami.

Dla każdej metaanalizy obliczono heterogeniczność danych, przedstawianą najczęściej parametrem statystycznym  $I^2$ . Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność riociguatu oceniono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo Ghofrani 2013a (CHEST-1) oraz jego fazy przedłużonej (badanie CHEST-2). Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności riociguatu w ocenianych punktach końcowych. Nie wykonano porównania pośredniego (przez placebo) pomiędzy riociguatem a bozentanem i sydenafilem ze względu na małą liczbę odnalezionych randomizowanych badań klinicznych (po jednym dla każdego leku) oraz zbyt małą populację w badaniu bozentanu (N=157) oraz sydenafilu (N=19), aby wykazać statystycznie istotne różnice między lekami.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CHEST-1 była zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu w odniesieniu do wartości początkowej. Pomiar odległości, jaką pacjent jest w stanie przebyć w ciągu 6 minut pozwala ocenić jego wydolność fizyczną.

Inną metodą oceny wydolności fizycznej wykorzystaną w badaniu CHEST-1 było określenie klasy czynnościowej wg klasyfikacji nowojorskiego towarzystwa kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*, NYHA), zmodyfikowanej dla potrzeb nadciśnienia płucnego przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO). Określenie klasy czynnościowej opiera się na ocenie wielkości wysiłku, który powoduje wystąpienie objawów klinicznych, takich jak: duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej czy uczucie zagrożenia omdleniem.

Skuteczność riociguatu w porównaniu z placebo analizowano w 3 grupach: parametry kliniczne, jakość życia, parametry hemodynamiczne.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

## 16. Wyniki analizy skuteczności RIO vs. PLC w populacji chorych z CTEPH – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	RIO			PLC			MD (95% CI) z publikacji <sup>1</sup>	MD (95% CI) <sup>2</sup>
		Śr.	SD	N	Śr.	SD	N		
Parametry kliniczne									
Zmiana wyniku w teście 6-minutowego marszu, m	CHEST-1	39	79	173	-6	84	88	<b>46 (25; 67)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>45,00 (23,87; 66,13)</b> <b>p&lt;0,01</b>
	CHEST-2	51	62	172	-	-	-	-	-
Zmiana wyniku w teście duszności Borga	CHEST-1	-0,8	2	173	0,2	2,4	88	<b>p=0.004*</b>	<b>-1,00 (-1,58; -0,42)</b> <b>p&lt;0,01</b>
Jakość życia									
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D	CHEST-1	0,06	0,28	172	-0,08	0,34	87	<b>0,13 (0,06; 0,21)</b> <b>p&lt;0.001*</b>	<b>0,14 (0,06; 0,22)</b> <b>p&lt;0,01</b>
Zmiana wyniku kwestionariusza LPH	CHEST-1	-7	19	170	-2	19	86	-6 (-10; -1) <b>p=0.1*</b>	<b>-5,00 (-9,93; -0,07)</b> <b>p=0,05</b>
Parametry hemodynamiczne									
Zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR), dyn*sec/cm <sup>5</sup>	CHEST-1	-226	248	151	23	274	82	<b>-246</b> <b>(-303; -190)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>-249</b> <b>(-320,29; -177,71)</b> <b>p&lt;0,01</b>
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP), mmHg	CHEST-1	-4	7	156	0,8	7,3	84	<b>-5 (-7; -3)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>-4,80 (-6,71; -2,89)</b> <b>p&lt;0,01</b>
Zmiana ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP), mmHg	CHEST-1	0,6	3,7	151	0,2	4,3	83	0,6 (-0,4; 1,5) <b>p=0,20</b>	0,40 (-0,70; 1,50) <b>p=0,47</b>
Zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAP), mmHg	CHEST-1	-1	5	157	-0,6	5,2	84	-0,6 (-1,7; 0,6) <b>p=0,40</b>	-0,40 (-1,76; 0,96) <b>p=0,56</b>
Zmiana średniego ciśnienia tętniczego, mmHg	CHEST-1	-9	12	155	-0,3	11,8	78	<b>-9 (-12; -6)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>-8,70</b> <b>(-11,93; -5,47)</b> <b>p&lt;0,01</b>
Zmiana stężenia NT-pro-BNP w osoczu, pg/ml	CHEST-1	-291	1717	150	76	1447	73	<b>-444</b> <b>(-843; -45)</b>	-367,00 (-797,91; 63,91)

Punkt końcowy	Badanie	RIO			PLC			MD (95% CI) z publikacji <sup>1</sup>	MD (95% CI) <sup>2</sup>
		Śr.	SD	N	Śr.	SD	N		
								p<0,01	p=0,10
Zmiana rzutu serca, l/min	CHEST-1	0,80	1,1	155	-0,03	1,07	83	<b>0,9 (0,6; 1,1)</b> p<0,01	<b>0,83 (0,54; 1,12)</b> p<0,01
Zmiana tętna, uderzenia/min.	CHEST-1	1	12	173	2	12	88	-	-1,00 (-4,08; 2,08) p=0,52
Zmiana wysycenia tlenem krwi tętniczej, %	CHEST-1	-2	4	172	-3	8	87	-	1,00 (-0,78; 2,78) p=0,27
Zmiana cząstkowego ciśnienia tlenu w krwi tętniczej (PaO <sub>2</sub> ), mmHg	CHEST-1	-3	15	172	-5	12	87	-	2,00 (-1,37; 5,37) p=0,25

\* – te analizy były jedynie eksploracyjne

<sup>1</sup> – analiza metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów;

<sup>2</sup> – obliczane własne wnioskodawcy = analiza danych metodą odwróconej wariancji w oparciu o dane zagregowane z publikacji.

[źródło: CHEST-1]

W badaniu CHEST-1 wykazano, że stosowanie riociguatu w porównaniu z stosowaniem placebo przez 16 tygodni statystycznie istotnie:

- zwiększa wydolność wysiłkową ocenioną w teście 6-minutowego marszu (MD=45,00; 95%CI: 23,87; 66,13) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- zmniejsza odczuwaną duszność ocenioną w 10-stopniowej skali Borga (MD=-1,00; 95%CI: -1,58; -0,42);
- poprawia jakość życia ocenioną kwestionariuszem EQ-5D (MD=0,14; 95%CI: 0,06; 0,22) oraz kwestionariuszem LPH (MD=-5,00; 95%CI: -9,93; -0,07);
- zmniejsza naczyniowy opór płucny (MD=-249; 95%CI: -320,29; -177,71), ciśnienie w tętnicy płucnej (MD=-4,80; 95%CI: -6,71; -2,89) i średnie ciśnienie tętnicze (MD=-8,70; 95%CI: -11,93; -5,47) oraz zwiększa rzut serca (MD=0,83; 95%CI: 0,54; 1,12) – parametry hemodynamiczne.

Jednocześnie nie wykazano różnic między grupami pod względem zmiany ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, zmiany ciśnienia w prawym przedsionku, zmiany tętna, zmiany wysycenia tlenem krwi tętniczej i zmiany cząstkowego ciśnienia tlenu w krwi tętniczej.

Ponadto analiza własna wnioskodawcy zmian stężenia NT-pro-BNP w osoczu w badanych grupach metodą odwróconej wariancji nie wykazała znamiennej różnicy między grupami (MD=-367,00; 95%CI: -797,91; 63,91). Wynik ten różni się od wyniku uzyskanego przez autorów badania CHEST-1, którzy wykazali statystycznie istotną przewagę riociguatu nad placebo w zmniejszaniu stężenia NT-pro-BNP w osoczu (MD=-444; 95%CI: -843; -45; zastosowana metoda najmniejszych kwadratów w odniesieniu do danych indywidualnych pacjentów).

Po 12 miesiącach terapii riociguatem w ramach badania CHEST-2 wykazano poprawę wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu o śr. 51±62 m w odniesieniu do wartości uzyskanej na początku badania CHEST-1.

## 17. Wyniki analizy skuteczności RIO vs. PLC w populacji chorych z CTEPH – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Riociguat			Placebo			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
Parametry kliniczne										
Przejście do niższej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa)	CHEST-1	57	173	32,9	13	87	14,9	<0,01	<b>2,80 (1,43; 5,46)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>0,18 (0,08; 0,28)</b> <b>p&lt;0,01</b>
	CHEST-2	82	178	46,1	-	-	-	-	-	-
Pozostanie w tej samej klasie czynnościowej wg WHO	CHEST-1	107	173	61,9	68	87	78,2	<0,01	<b>0,45 (0,25; 0,82)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>-0,16 (-0,28; -0,05)</b> <b>p&lt;0,01</b>
	CHEST-2	87	178	48,9	-	-	-	-	-	-
Przejście do wyższej klasy czynnościowej wg WHO (pogorszenie)	CHEST-1	9	173	5,2	6	87	6,7	0,58	0,74 (0,25; 2,15) p=0,58	-
	CHEST-2	5	178	2,8	-	-	-	-	-	-
Pogorszenie stanu klinicznego	CHEST-1	4	173	2,3	5	88	5,7	0,17	0,39 (0,10; 1,50) p=0,17	-

[źródło: CHEST-1]

W badaniu CHEST-1 wykazano, iż stosowanie riociguatu przez 16 tygodni statystycznie istotnie:

- zwiększa szansę na poprawę klasy czynnościowej wg WHO (OR=2,80; 95%CI: 1,43; 5,46; RD=0,18; 95%CI: 0,08; 0,28)
- zmniejsza ryzyko pozostania w tej samej klasie czynnościowej wg WHO (OR=0,45; 95%CI: 0,25; 0,82; RD=-0,16; 95%CI: -0,28; -0,05).

Jednocześnie nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem odsetka pacjentów z pogorszeniem klasy czynnościowej wg WHO.

Po 12 miesiącach leczenia w ramach badania CHEST-2 terapia riociguatem skutkowałą poprawą klasy czynnościowej wg WHO u 46,1% pacjentów, stabilizacją klasy czynnościowej u 48,9% pacjentów oraz pogorszeniem klasy czynnościowej u 2,8% pacjentów.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL

„Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Adempas oceniano w badaniach fazy III u 681 pacjentów z CTEPH i PAH, otrzymujących co najmniej jedną dawkę riocyguatu. Większość działań niepożądanych jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas (do 2,5 mg trzy razy na dobę), były: bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

U pacjentów z CTEPH lub PAH, leczonych produktem leczniczym Adempas zaobserwowano ciężkie krwiopłucie i krwotok płucny, w tym przypadki zakończone zgonem.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Adempas u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego działania niepożądane, zidentyfikowane w 12- i 16-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przedstawiono w tabeli poniżej jako zbiorczą częstość występowania (Tabela 18).”

**Tabela 18. Zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Adempas w badaniach fazy III**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie żołądka i jelit	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwiopłucie Krwawienie z nosa Przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwotok płucny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność Biegunka Nudności Wymioty	Zapalenie żołądka, Refluks żołądkowo-przełykowy, Dysfagia, Bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, Zaparcia, Rozdęcie brzucha	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy		

\* w przeprowadzanych bez grupy kontrolnej, długoterminowych badaniach rozszerzonych zgłaszano występowanie krwotoku płucnego zakończonego zgonem.

[Źródło: ChPL Adempas]

#### Wyniki z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Oprócz badania CHEST-1 do analizy bezpieczeństwa włączono także randomizowane badanie kliniczne riocyguatu kontrolowane placebo przeprowadzone w populacji pacjentów z PAH – PATENT-1. Badanie to stanowi dodatkowe źródło danych o bezpieczeństwie riocyguatu. Zgodnie z ChPL Adempas profil bezpieczeństwa riocyguatu u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego zdarzenia niepożądane zidentyfikowane w randomizowanych badaniach klinicznych (CHEST-1 i PATENT-1) można zestawić razem jako zbiorczą częstość występowania.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań CHEST-1 i PATENT-1 oraz ich metaanalizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Należy zwrócić uwagę, że wyniki metaanalizy będą korzystniejsze niż wyniki samego

badania CHEST-1 ze względu na to, że populacja badania PATENT-1 (pacjenci z PAH) jest mniej obciążona i ogólnie ma lepsze wyniki kliniczne niż populacja badania CHEST-1 (pacjenci z CTEPH).

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Adempas w badaniach fazy III

Badanie	RIO			PLC			OR (95%CI) / RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>							
CHEST-1	159	173	91,9	76	88	86,4	OR = 1,79 (0,79; 4,06), p=0,19
PATENT-1	285	317	89,9	108	126	85,7	OR = 1,48 (0,80; 2,76), p=0,24
<u>Metaanaliza</u>	444	490	90,6	184	214	86,0	OR = 1,59 (0,97; 2,60); p=0,06
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>							
CHEST-1	5	173	2,9	2	88	2,3	OR = 1,28 (0,24; 6,73), p=1,00
PATENT-1	9	317	2,8	7	126	5,6	OR = 0,50 (0,18; 1,36), p=0,17
<u>Metaanaliza</u>	14	490	2,9	9	214	4,2	OR = 0,66 (0,28; 1,55); p=0,34
<b>Przerwanie leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych</b>							
CHEST-1	4	173	2,3	2	88	2,3	OR = 1,02 (0,18; 5,67); p=0,98
<b>Poważne działania niepożądane leku</b>							
CHEST-1	6	173	3,5	2	88	2,3	OR = 1,54 (0,31; 7,82), p=0,72
PATENT-1	4	254	1,4	1	126	1,0	OR = 2,00 (0,22; 18,08), p=1,00
<u>Metaanaliza</u>	10	490	2,0	3	214	1,4	OR = 1,70 (0,46; 6,26); p=0,43
<b>Zgony</b>							
CHEST-1	2	173	1,2	3	88	3,4	OR = 0,33 (0,05; 2,02), p=0,34
PATENT-1	3	317	0,9	3	126	2,4	OR = 0,39 (0,08; 1,97), p=0,36
<u>Metaanaliza</u>	5	490	1,0	6	214	2,8	OR = 0,36 (0,11; 1,21); p=0,10
<b>Anemia</b>							
PATENT-1	22	317	6,9	3	126	2,4	OR = 3,06 (0,90; 10,40); p=0,07
<b>Ból pleców</b>							
CHEST-1	7	173	4,0	5	88	5,7	OR = 0,70 (0,22; 2,27); p=0,55
<b>Ból w klatce piersiowej</b>							
CHEST-1	7	173	4,0	4	88	4,5	OR = 0,89 (0,25; 3,11), p=1,00
PATENT-1	22	317	6,9	11	126	8,7	OR = 0,78 (0,37; 1,66), p=0,55
<u>Metaanaliza</u>	29	490	5,9	15	214	7,0	OR = 0,81 (0,42; 1,54); p=0,52
<b>Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej</b>							
PATENT-1	10	317	3,2	11	126	8,7	<b>OR = 0,34 (0,14; 0,82); p=0,02</b> <b>RD = -5,58 (-10,87; -0,28); p=0,04</b>
<b>Zaparcie</b>							
CHEST-1	10	173	5,8	1	88	1,1	OR = 5,34 (0,67; 42,39); p=0,11
<b>Kaszel</b>							
CHEST-1	9	173	5,2	16	88	18,2	<b>OR = 0,25 (0,10; 0,58), p&lt;0,01</b> <b>RD = -0,13 (-0,22; -0,04)</b>
PATENT-1	15	317	4,7	13	126	10,3	<b>OR = 0,43 (0,20; 0,94), p=0,05</b>



Badanie	RIO			PLC			OR (95%CI) / RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	
							<b>RD = -0,06 (-0,11; 0,00)</b>
<u>Metaanaliza</u>	24	490	4,9	29	214	13,6	<b>OR = 0,33 (0,19; 0,59); p&lt;0,01</b> <b>RD = -0,09 (-0,16; -0,01); p=0,02</b>
<b>Biegunka</b>							
CHEST-1	17	173	9,8	4	88	4,5	OR = 2,29 (0,75; 7,02), p=0,16
PATENT-1	41	317	12,9	13	126	10,3	OR = 1,29 (0,67; 2,50), p=0,52
<u>Metaanaliza</u>	58	490	11,8	17	214	7,9	OR = 1,52 (0,86; 2,68); p=0,15
<b>Zawroty głowy</b>							
CHEST-1	39	173	22,5	11	88	12,5	OR = 2,04 (0,99; 4,21), p=0,07
PATENT-1	55	317	17,4	15	126	11,9	OR = 1,55 (0,84; 2,87), p=0,19
<u>Metaanaliza</u>	94	490	19,2	26	214	12,1	<b>OR = 1,74 (1,09; 2,78); p=0,02</b> <b>RD = 0,07 (0,02; 0,13); p=0,01</b>
<b>Niestrawność</b>							
CHEST-1	31	173	17,9	7	88	8	<b>OR = 2,53 (1,06; 6,00), p=0,04</b> <b>RD = 0,10 (0,02; 0,18)</b>
PATENT-1	56	317	17,7	10	126	7,9	<b>OR = 2,49 (1,23; 5,05), p=0,01</b> <b>RD = 0,10 (0,03; 0,16)</b>
<u>Metaanaliza</u>	87	490	17,8	17	214	7,9	<b>OR = 2,50 (1,45; 4,33); p&lt;0,01</b> <b>RD = 0,10 (0,05; 0,15); p&lt;0,01</b>
<b>Duszność</b>							
CHEST-1	8	173	4,6	12	88	13,6	<b>OR = 0,31 (0,12; 0,78), p=0,01</b> <b>RD = -0,09 (-0,7; -0,01)</b>
PATENT-1	20	317	6,3	14	126	11,1	OR = 0,54 (0,26; 1,10), p=0,11
<u>Metaanaliza</u>	28	490	5,7	26	214	12,1	<b>OR = 0,44 (0,25; 0,76); p&lt;0,01</b> <b>RD = -0,06 (-0,11; -0,02); p&lt;0,01</b>
<b>Zmęczenie</b>							
PATENT-1	7	317	2,2	8	126	6,3	<b>OR = 0,33 (0,12; 0,94); p=0,04</b> <b>RD = -0,04 (-0,09; 0,004); p=0,08</b>
<b>Zaczerwienienie skóry</b>							
PATENT-1	7	317	2,2	7	126	5,6	OR = 0,38 (0,13; 1,12) p=0,08
<b>Zapalenie żołądka</b>							
PATENT-1	8	317	2,5	0	126	0,0	OR = 6,95 (0,40; 121,29); p=0,18
<b>Choroba refluksowa przełyku</b>							
PATENT-1	18	317	5,7	4	126	3,2	OR = 1,84 (0,61; 5,54) p=0,28
<b>Ból głowy</b>							
CHEST-1	43	173	24,9	12	88	13,6	<b>OR = 2,09 (1,04; 4,22), p=0,04</b> <b>RD = 0,11 (0,02; 0,21)</b>
PATENT-1	89	317	28,1	25	126	19,8	OR = 1,58 (0,95; 2,60), p=0,09
<u>Metaanaliza</u>	132	490	26,9	37	214	17,3	<b>OR = 1,74 (1,16; 2,62); p&lt;0,01</b>

Badanie	RIO			PLC			OR (95%CI) / RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	
							<b>RD = 0,09 (0,03; 0,16) p&lt;0,01</b>
<b>Niedociśnienie</b>							
CHEST-1	16	173	9,2	3	88	3,4	<b>OR = 2,53 (1,06; 6,00), p=0,02 RD = 0,06 (0,00, 0,12)</b>
PATENT-1	27	317	8,5	3	126	2,4	<b>OR = 2,49 (1,23; 5,05), p=0,03 RD = 0,06 (0,02, 0,10)</b>
<u>Metaanaliza</u>	43	490	8,8	6	214	2,8	<b>OR = 3,37 (1,41; 8,07); p&lt;0,01 RD = 0,06 (0,03; 0,09); p&lt;0,01</b>
<b>Zwiększenie wartości INR (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)</b>							
CHEST-1	10	173	5,8	4	88	4,5	OR = 1,29 (0,39; 4,23) p=0,67
<b>Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy</b>							
CHEST-1	3	173	1,7	5	88	5,7	OR = 0,29 (0,07; 1,26) p=0,10
<b>Bezsenna</b>							
CHEST-1	4	173	2,3	6	88	6,8	OR = 0,32 (0,09; 1,18) p=0,09
<b>Przekrwienie błony śluzowej nosa</b>							
PATENT-1	15	317	4,7	3	126	2,4	OR = 2,04 (0,58; 7,16) p=0,27
<b>Zapalenie nosogardła</b>							
CHEST-1	26	173	15	8	88	9,1	OR = 1,77 (0,77; 3,54), p=0,24
PATENT-1	32	317	10,1	14	126	11,1	OR = 0,90 (0,46; 1,75), p=0,73
<u>Metaanaliza</u>	58	490	11,8	22	214	10,3	OR = 1,19 (0,71; 1,99); p=0,51
<b>Nudności</b>							
CHEST-1	19	173	11,1	7	88	8	OR = 1,43 (0,58; 3,54), p=0,52
PATENT-1	50	317	15,8	16	126	12,7	OR = 1,29 (0,70; 2,36), p=0,46
<u>Metaanaliza</u>	69	490	14,1	23	214	10,6	OR = 1,33 (0,80; 2,20); p=0,27
<b>Ból kończyn</b>							
CHEST-1	3	173	1,7	5	88	5,7	OR = 0,29 (0,07; 1,26) p=0,10
<b>Kołatanie serca</b>							
PATENT-1	25	317	7,9	6	126	4,8	OR = 1,71 (0,69; 4,28) p=0,25
<b>Obrzęki obwodowe</b>							
CHEST-1	27	173	15,6	18	88	20,5	OR = 0,72 (0,37, 1,39), p=0,39
PATENT-1	58	317	18,3	14	126	11,1	OR = 1,79 (0,96, 3,34), p=0,09
<u>Metaanaliza</u>	85	490	17,3	32	214	15,0	OR = 1,14 (0,47; 2,80); p=0,77
<b>Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji</b>							
CHEST-1	8	173	4,6	2	88	2,3	OR = 2,08 (0,43; 10,03) p=0,36
<b>Gorączka</b>							
PATENT-1	14	317	4,4	4	126	3,2	OR = 1,41 (0,45; 4,37) p=0,55
<b>Omdlenie</b>							
CHEST-1	4	173	2,3	3	88	3,4	OR = 0,67 (0,15; 3,06), p=0,69

Badanie	RIO			PLC			OR (95%CI) / RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%	
PATENT-1	3	317	0,9	5	126	4,0	<b>OR = 0,23 (0,05; 0,98), p=0,05</b>
<u>Metaanaliza</u>	7	490	1,4	8	214	3,7	OR = 0,39 (0,14; 1,07); p=0,07
<b>Tachykardia</b>							
PATENT-1	9	317	2,8	7	126	5,6	OR = 0,50 (0,18; 1,36); p=0,17
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych</b>							
CHEST-1	10	173	5,8	4	88	4,5	OR = 1,29 (0,39; 4,23); p=0,68
<b>Wymioty</b>							
CHEST-1	17	173	9,8	3	88	3,4	OR = 3,09 (0,88; 10,84), p=0,09
PATENT-1	33	317	10,4	11	126	8,7	OR = 1,21 (0,59; 2,49), p=0,73
<u>Metaanaliza</u>	50	490	10,2	14	214	6,5	OR = 1,59 (0,86; 2,95); p=0,14

**Metaanaliza** – metaanaliza wyników badań CHEST-1 i PATENT-1

[Źródło: opracowanie na podstawie analizy wnioskodawcy]

Główną analizę bezpieczeństwa riociguatu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym oparto o dane z prób klinicznych CHEST-1 oraz PATENT-1. Badanie PATENT-1 (pacjenci z PAH) zostało włączone ze względu na fakt, iż profil bezpieczeństwa riociguatu u pacjentów z CTEPH i PAH przedstawia się podobnie [zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Adempas].

Analiza danych z badań CHEST-1 i PATENT-1 (Tabela 19) wykazała **większe** ryzyko wystąpienia:

- zawrotów głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; RD=0,07; 95%CI: 0,02; 0,13),
- niestrawności (OR= 2,50; 95%CI: 1,45; 4,33; RD=0,10; 95%CI: 0,05; 0,15),
- bólu głowy (OR=1,74; 95%CI: 1,16; 2,62; RD=0,09; 95%CI: 0,03; 0,16)
- niedociśnienia (OR=3,37; 95%CI: 1,41; 8,07; RD=0,06; 95%CI: 0,03; 0,09)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60) u pacjentów przyjmujących riociguat w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Jednocześnie wykazano **mniejsze** ryzyko wystąpienia:

- uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej (OR=0,34; 95%CI: 0,14; 0,82; RD=5,58; 95%CI: -10,87; -0,28),
- kaszlu (OR=0,33; 95%CI: 0,19; 0,59; RD=-0,09; 95%CI: -0,16; -0,01),
- duszności (OR=0,44; 95%CI: 0,25; 0,76; RD=-0,06; 95%CI: -0,11; -0,02),
- zmęczenia (OR=0,33; 95%CI: 0,12; 0,94; RD=-0,04; 95%CI: -0,09; 0,004)

u pacjentów przyjmujących riociguat w porównaniu z otrzymującymi placebo. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w pozostałych punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 19.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tętnicznym nadciśnieniu płucnym badania riociguatu przeprowadzono głównie w postaciach związanych z idiopatycznym lub dziedzicznym PAH i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Stosowanie riociguatu w innych niebadanych postaciach PAH nie jest zalecane. W przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym, stosuje się z wyboru endarterektomię płucną, ponieważ daje ona możliwość wyleczenia. Zgodnie ze standardową praktyką medyczną, przed rozpoczęciem leczenia riociguatem ekspert powinien ocenić możliwość operacji.

#### Zarostowa choroba żył płucnych

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan sercowo-naczyniowy pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (PVOD, ang. *Pulmonary Veno-Occlusive Disease*). Z tego powodu

podawanie riocyguatu takim pacjentom nie jest zalecane. W przypadku wystąpienia objawów obrzęku płuc należy rozważyć możliwość wystąpienia powiązanej PVOD i należy przerwać leczenie riocyguatem.

### **Krwawienie z dróg oddechowych**

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest dokładne kontrolowanie pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niedawne epizody ciężkiego krwiopłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej. Stosowania riocyguatu należy unikać u pacjentów z ciężkim krwiopłuciem w wywiadzie lub u pacjentów poddanych uprzednio embolizacji tętnicy oskrzelowej. W przypadku krwawienia z dróg oddechowych lekarz przepisujący powinien regularnie oceniać stosunek korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia.

Ciężkie krwawienie wystąpiło u 2,4% (12/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie krwiopłucie wystąpiło u 1% (5/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów przyjmujących placebo, w tym jeden przypadek zakończony zgonem. Ciężkie zdarzenia krwotoczne obejmowały również dwie pacjentki z krwawieniem z pochwy, dwie osoby z krwotokiem w miejscu cewnikowania, pojedyncze przypadki krwiaka podtwardówkowego, wymiotów z krwią, i krwotoku w jamie brzusznej.

### **Niedociśnienie**

Riocyguat posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na pacjentów z określonymi chorobami towarzyszącymi (np. pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego).

Riocyguatu nie wolno stosować u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 95 mmHg. Pacjenci w wieku powyżej 65 lat są bardziej zagrożeni niedociśnieniem. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania riocyguatu tym pacjentom.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych i dlatego produkt leczniczy Adempas nie jest zalecany u tych pacjentów. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do kluczowych badań. Ekspozycja na riocyguat jest większa u tych pacjentów. U tych pacjentów występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh); riocyguat jest przeciwwskazany u tych pacjentów. Dane farmakokinetyczne wykazują, że większa ekspozycja na riocyguat była obserwowana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki. Brak doświadczenia klinicznego z riocyguatem u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych (>3 x górna granica normy (GGN)) lub z podwyższonym stężeniem bilirubiny bezpośredniej (>2 x GGN) przed rozpoczęciem leczenia; riocyguat nie jest zalecany dla tych pacjentów.

### Informacje ze strony EMA

Riocyguat (Adempas) należy do nowej klasy farmakologicznej: stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej, stąd dane na temat jego bezpieczeństwa są ograniczone. Z tego powodu znajduje się na liście leków „**dotatkowo monitorowanych**”,<sup>2</sup> które oznaczone są symbolem czarnego odwróconego trójkąta widniejącym na ulotce dołączonej do opakowania oraz w informacji przeznaczonej dla pracowników opieki zdrowotnej. Symbol czarnego trójkąta oznacza, że dany lek jest monitorowany jeszcze starannie niż

<sup>2</sup> Lista leków dodatkowo monitorowanych – ostatnia aktualizacja 26/11/2014.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf) [dostęp 09.12.2014 r.]

inne. Jest to zazwyczaj spowodowane mniejszą liczbą dostępnych informacji o danym leku w porównaniu z innymi lekami, na przykład ze względu na to, że jest on nowy na rynku lub dane dotyczące jego długotrwałego stosowania są ograniczone. Nie oznacza to, że lek jest niebezpieczny<sup>3</sup>.

Ogólnie, zdarzenia niepożądane występujące podczas stosowania leku Adempas związane są z jego mechanizmem działania powodującym rozszerzenie naczyń i obejmują: ból głowy, niedociśnienie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Jednakże niektóre zgłaszane zdarzenia niepożądane wymagają szczególnej uwagi zważywszy na ich częstsze występowanie w porównaniu z grupą placebo: krwiotłucie, krwotoki płucne czy niewydolność nerek. Zgodnie z informacją ze strony EMA dla Adempasu (riociguat) funkcjonuje plan zarządzania ryzykiem (*Risk Management Plan*, RMP). W związku ze stosowaniem leku zidentyfikowane zostały takie ryzyka jak: ryzyko wystąpienia niedociśnienia oraz krwiotłucia/krwotoku płucnego. Zidentyfikowano także potencjalne ryzyko wystąpienia: krwawień, niewydolności nerek, toksyczności w okresie zarodkowo-płodowym, zmian w kościach i złamań. Potencjalnie ryzykowne jest stosowanie leku u osób poniżej 18 roku życia, z występującym migotaniem przedsionków w historii choroby oraz palących. Nieznane jest ryzyko stosowania leku u osób z ciśnieniem skurczowym < 95 mmHg, pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh C), pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 mL/min oraz dializowanych, pacjentów poniżej 18 roku życia, pacjentów z klasą czynnościową wg WHO IV, pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, pacjentów w ciąży i karmiących. Dla oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania riociguatu w rzeczywistej praktyce klinicznej prowadzony jest rejestr – **EXPosurE Registry RiociguaT (EXPERT)** – ostateczny raport jest spodziewany na początku 2019 r.

#### Informacje ze strony FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację o objęciu leku Adempas specjalnym programem monitorującym (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, **REMS**)<sup>4</sup>. Celem programu jest informowanie lekarzy, pacjentów i farmaceutów o teratogennym działaniu leku Adempas i warunkach bezpiecznego jego stosowania. Aby zminimalizować ryzyko narażenia płodu na działanie leku oraz wystąpienia niekorzystnych skutków działania leku na płód:

- nie można przepisywać leku Adempas kobietom będącym w ciąży,
- kobieta przyjmująca lek Adempas nie powinna zająć w ciążę.

#### Informacje ze strony URPL

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa riociguatu na stronie internetowej URPL.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej riociguat w leczeniu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (w porównaniu z placebo).

Skuteczność riociguatu w populacji pacjentów z CTEPH jest poparta wynikami randomizowanego badania klinicznego III fazy (CHEST-1). W badaniu CHEST-1 16-tygodniowa terapia riociguatem skutkowała istotną statystycznie poprawą wyniku w pierwszorzędnym punkcie końcowym – teście 6-minutowego marszu w porównaniu z terapią placebo. Ponadto w badaniu CHEST-1 wykazano skuteczność riociguatu w poprawie parametrów hemodynamicznych, klasy czynnościowej WHO oraz jakości życia u pacjentów z CTEPH.

#### **Skuteczność kliniczna**

Analiza danych z badania CHEST-1 wykazała większą skuteczność riociguatu w porównaniu z placebo pod względem:

- poprawy wydolności wysiłkowej ocenionej testem 6-minutowego marszu (MD=45,00; [95%CI: 23,87; 66,13]; p<0,01),
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO (OR=2,80; [95%CI: 1,43; 5,46]; p<0,01),
- zmniejszania ryzyka stabilizacji klasy czynnościowej wg WHO (OR=0,45; [95%CI: 0,25; 0,82]; p<0,01),
- zmniejszania duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (MD=-1,00; [95%CI: -1,58; -0,42]; p<0,01),

<sup>3</sup> Leki dodatkowo monitorowane

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf) [dostęp 09.12.2014 r.]

<sup>4</sup> Program oceny bezpieczeństwa leku Adempas w USA.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm370907.pdf> [dostęp 08.12.2014 r.]

- poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D (MD=0,14; [95%CI: 0,06; 0,22]; p<0,01) oraz kwestionariuszem LPH (MD=-5,00; [95%CI: -9,93; -0,07]; p=0,05),
- zmniejszania naczyniowego oporu płucnego (MD=-249 dyn\*sec/cm<sup>5</sup>; [95%CI: -320,29; -177,71]; p<0,01),
- zmniejszania ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-4,80 mmHg; [95%CI: -6,71; -2,89]; p<0,01),
- zmniejszania stężenia NT-pro-BNP w osoczu (MD=-444 pg/ml; [95%CI: -843; -45]; p<0,01; analiza autorów badania metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów; MD=-367 pg/ml; [95%CI: -797,91; 63,91]; p=0,10; własna analiza danych metodą odwróconej wariancji na danych zagregowanych),
- zmniejszania średniego ciśnienia tętniczego (MD=-8,70 mmHg; [95%CI: -11,93; -5,47]; p<0,01) oraz
- zwiększania rzutu serca (MD=0,83 l/min; [95%CI: 0,54; 1,12]; p<0,01).

## Bezpieczeństwo

Wg ChPL Adempas większość działań niepożądanych jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ≥10% pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas, były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa riociguatu z badań CHEST-1 (pacjenci z CTEPH) i PATENT-1 (pacjenci z PAH) wykazała **większe ryzyko** wystąpienia podczas stosowania riociguatu:

- zawrotów głowy (OR=1,74; [95%CI: 1,09; 2,78]; p=0,02; 2 badania),
- niestrawności (OR= 2,50; [95%CI: 1,45; 4,33]; p<0,01; 2 badania),
- bólu głowy (OR=1,74; [95%CI: 1,16; 2,62]; p<0,01; 2 badania),
- niedociśnienia (OR=3,37; [95%CI: 1,41; 8,07]; p<0,01; 2 badania)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60; p=0,06; 2 badania) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Jednocześnie analiza bezpieczeństwa wykazała **mniej ryzyko** wystąpienia u pacjentów przyjmujących riociguat w porównaniu z otrzymującymi placebo:

- uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej (OR=0,34; [95%CI: 0,14; 0,82]; p=0,02; 1 badanie),
- kaszlu (OR=0,33; [95%CI: 0,19; 0,59]; p<0,01; 2 badania),
- duszności (OR=0,44; [95%CI: 0,25; 0,76]; p<0,01; 2 badania)
- zmęczenia (OR=0,33; [95%CI: 0,12; 0,94]; p=0,04; 1 badanie).

Zgodnie z informacją ze strony EMA dla Adempasu (riociguat) funkcjonuje plan zarządzania ryzykiem (*Risk Management Plan*, RMP). Dla oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania riociguatu w rzeczywistej praktyce klinicznej prowadzony jest rejestr – **EXPosurE Registry RiociguaT (EXPERT)** – ostateczny raport jest spodziewany na początku 2019 r.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach wyszukiwania odnośnych analiz ekonomicznych, odnaleziono jedynie jeden abstrakt konferencyjny (Kadambi 2014). Opracowanie dotyczyło USA i było finansowane przez firmę Bayer Pharma AG. W celu uzyskania wyników modelowania posłużono się modelem, dostarczonym przez zleceniodawcę, bazującym m. in. na zmianach klas czynnościowych NYHA FC (New York Heart Association functional class). Wyniki: w rocznym horyzoncie czasowym riociguat jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu z bozentanem (przy progu równym 100 000\$/QALY), natomiast w 2-letnim horyzoncie czasowym, oraz dłuższym, riociguat dominuje nad bozentanem.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena użyteczności kosztowej produktu leczniczego Adempas (riociguat) w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) niebędących kandydatami do operacji lub z resztkowym/nawrotowym nadciśnieniem płucnym po endarterektomii płucnej.

## Populacja

Populację modelowaną stanowią pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub pacjenci z CTEPH po endarterektomii płucnej z WHO FC II i III. Charakterystykę populacji oparto na podstawie badania CHEST-1, przedstawiono ją w tabeli 20.

## Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

## Interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Adempas (riociguat). Dawkowanie riociguatu przyjęto zgodnie z ChPL – „Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin. Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi  $\geq 95$  mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. U niektórych pacjentów z PAH możliwe jest uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi w teście 6-minutowego marszu (6MWD, ang. *Six-Minute Walk Distance*) przy dawce 1,5 mg trzy razy na dobę. Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg trzy razy na dobę.

### Dawka podtrzymująca

Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową to 7,5 mg, np. 2,5 mg trzy razy dziennie. Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem. W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.”

## Komparator

Jako komparator przyjęto terapię standardową. Zgodnie z protokołem badania rejestracyjnego riociguatu (CHEST-1), na podstawie którego wnioskowano na temat efektywności klinicznej porównywanych interwencji, pacjenci z grupy placebo oprócz placebo mogli otrzymywać standardową terapię CTEPH, tj. leki przeciwzakrzepowe, diuretyki, glikozydy nasekowe, blokery kanałów wapniowych i tlenoterapię (riociguat dodawany był do terapii standardowej). W niniejszej analizie jako terapię standardową uwzględniono stosowanie antykoagulantów (warfaryna, acenokumarol; [redacted]), furosemidu ([redacted]) oraz digokosyny ([redacted]) – odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne leczenie w ramach terapii standardowej był następujący: [redacted]. Odsetek pacjentów stosujących tlenoterapię określono dla poszczególnych grup czynnościowych na: FC II – [redacted], FC III – [redacted], FC IV – [redacted]. Powyższe odsetki oraz dawkowanie poszczególnych leków przyjęto na podstawie ankiety z jednego tylko ośrodka (w Otwocku - Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP), co może obniżyć wiarygodność analizy. Należy jednak zwrócić uwagę, że brak precyzyjnych danych (odsetków, dawkowania) na temat stosowanej terapii standardowej we wspomnianym wcześniej badaniu, więc autorzy analizy nie mogli wykorzystać danych bezpośrednio z badania.

Nie wykonano porównania z lekami stosowanymi w Polsce do leczenia PAH (bozentan, sydenafil, tadalafil, iloprost, treprotynil oraz ambrisentan) ze względu na to, że leki te nie są zarejestrowane do leczenia CTEPH. Dodatkowo, w Polsce leki te nie są refundowane dla pacjentów z CTEPH (patrz tabela 10).

## Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym podzielonym na 4-miesięczne cykle.

## Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5%, natomiast dla efektów zdrowotnych 3,5%.

## Wyniki zdrowotne

Śmiertelność w grupie leczonej terapią standardową wyznaczono w oparciu o odnalezione badania (Hughes 2006, Skoro-Sajer 2007, Seyfarth 2010, Cabrol 2007, Marini 2011, Saouti 2009, Scholzel 2012, Condliffe 2008, Suntharalingam 2007, Treacy 2010, Lewczuk 2001, Freed 2011) jako średnią arytmetyczną wartości ze wszystkich powyższych badań. W badaniach tych pacjenci leczeni byli zróżnicowaną terapią;

uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali leki na PAH. Większość pacjentów ocenianych w powyższych badaniach znajdowała się w klasach czynnościowych III/IV tym samym wartość oszacowaną na podstawie badań przypisano grupie FC III i FC IV, natomiast ryzyko zgonu w klasie II skalkulowano poprzez uwzględnienie RR między klasą I/II a III/IV, raportowanego w publikacji Condliffe 2009. W badaniu tym prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z nieoperowalnym CTEPH z WHO FC III/IV jest 3,52 razy (1,08-11,50) większe niż ryzyko zgonu u pacjentów z WHO-FC I/II, co jest zgodne z wiedzą medyczną. Wartości przyjęte w AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 20. Uwzględnienie pacjentów stosujących leki na PAH jest założeniem konserwatywnym (im wyższa śmiertelność tym niższa wartość ICUR). W modelu uwzględniono również wzrost prawdopodobieństwa zgonu związanego z wiekiem.

W modelu wyróżniono stany zdrowia w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. Wartości użyteczności tych stanów poszukiwano w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane z badania CHEST-1. Do chwili obecnej nie opublikowano wyników jakości życia z badania CHEST-1 w zależności od klasy czynnościowej, a wartości użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą od wnioskodawcy. Wartości użyteczności dla poszczególnych klas czynnościowych testowano w ramach analizy wrażliwości. Wartości użyte przez autorów AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 20.

Prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej zostało oszacowane na podstawie badania CHEST-1. Dane z badania CHEST-1 obejmują jedynie okres 16 tygodni, dla dłuższego horyzontu czasowego ekstrapolowano powyższe dane. Dane dla grupy stosującej terapię standardową pochodzą ze wspomnianej wyżej ekstrapolacji, natomiast dane dla grupy leczonej riociguatem uzyskano wykorzystując iloraz szans względem terapii standardowej. Iloraz szans dla riociguatu w pierwszych 16 tygodniach leczenia do modelu został oszacowany poprzez porównanie wyznaczonych krzywych Kaplana-Meiera dla riociguatu i terapii standardowej. Iloraz szans w dalszym horyzoncie analizy wyznaczono poprzez porównanie ekstrapolowanych krzywych dla riociguatu (na podstawie danych z badania CHEST-2) i terapii standardowej (na podstawie danych z CHEST-1). Wyniki porównania wskazują, że iloraz szans zmienia się wraz z upływem czasu. Wartości przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli 20.

### **Komentarz analityka AOTM:**

Należy zwrócić uwagę, że ekstrapolowanie danych opisanych powyżej obarczone jest sporą niepewnością z powodu niewielkiej liczby pacjentów; tyczy się to zwłaszcza danych na temat przejścia z FC IV do niższej klasy czynnościowej, które obejmowały zaledwie od **2 do 8 pacjentów** (w badaniach CHEST-1 oraz CHEST-2) – na tej podstawie wnioskodawca oszacował, że w trakcie pierwszych 16 tygodni leczenia iloraz szans przejścia z IV do III klasy czynnościowej wg WHO jest ok. 2,2 razy większa w grupie leczonych riociguatem w stosunku do grupy leczonych terapią standardową. Dodatkowo należy podkreślić, że ekstrapolowanie danych na podstawie krzywych Kaplana-Meiera obarczone jest niepewnością związaną z faktem, że w późniejszych okresach obserwacji dane dotyczą coraz mniejszej liczby pacjentów, co wiąże się ze zwiększoną niepewnością takich szacunków.

Należy jednak zwrócić uwagę, że przyjęcie dowolnej wartości OR dla przejścia z klasy IV do niższych klas czynnościowych dla pierwszych 16 tygodni leczenia nie ma najmniejszego znaczenia w niniejszym modelu ponieważ w 1 cyklu modelu (4 miesiące = 16 tygodni) nie było pacjentów w IV klasie czynnościowej, więc żaden pacjent nie mógł przejść do niższej klasy czynnościowej. Dla pozostałego horyzontu czasowego wartość OR dla przejścia z klasy IV do niższej przyjęto na poziomie równym 1 (bez względu na cykl; wartość ta była stała w czasie), więc prawdopodobieństwo to było takie samo dla obu porównywanych interwencji. Przyjęto więc konserwatywne założenie, że terapia riociguatem nie wpływa na prawdopodobieństwo przejścia z FC IV do niższych klas czynnościowych w porównaniu do terapii standardowej (szacowanie tego parametru było obarczone największym błędem ze względu na najmniejszą ilość pacjentów w badaniu). Przyjęcie tego parametru na skrajnym poziomie 0,1 (mniejsze prawdopodobieństwo obniżenia klasy czynnościowej dla leczonych riociguatem) skutkowało by wzrostem ICUR o ok. 3,2%, natomiast przyjęcie tego parametru na skrajnym poziomie równym 5 (większe prawdopodobieństwo obniżenia klasy czynnościowej dla leczonych riociguatem) obniża wartość ICUR o ok. 1,3%. Powyższe sugeruje, że parametr ten ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

Ryzyko zaprzestania leczenia określono na podstawie badania CHEST-1. Wartości przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 20.

### **Koszty**

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty tlenoterapii, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty wydania leku oraz koszty hospitalizacji. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – przyjęto założenie, że leczenie niedociśnienia nie wiąże się z dodatkowymi kosztami, natomiast pozostałe działania niepożądane uznano za nieróżniące.



Koszt preparatu Adempas wyznaczono zgodnie z ceną zaproponowaną we wnioskach refundacyjnych. Przyjęto, że bez względu na wysokość dawki koszt dziennej dawki jest stały (taki sam koszt jednej tabletki bez względu na dawkę – według założeń wnioskodawcy wartość PDD wynosi 3 tabletki na dobę, co w świetle dawkowanie ocenianego leku wydaje się założeniem w pełni zasadnym), koszt ten przedstawiono w tabeli 20. Cena zbytu netto za opakowanie leku Adempas (bez względu na dawkę) wynosi [ ] PLN ([ ] PLN cena hurtowa), jedno opakowanie wystarcza na 14 dni terapii.

Produkt leczniczy Adempas ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Koszty leków stosowanych w ramach terapii standardowej (warfaryna/acenokumarol, furosemid oraz digoksyna) oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia. W celu oszacowania dziennego kosztu terapii standardowej wykorzystano również dane pochodzące z ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę (dawkowanie oraz odsetki stosujących pacjentów).

Uznano, że rozpoczęcie terapii riocyguatem wiąże się z kosztem porady ambulatoryjnej u specjalisty. Koszt porady oszacowano na podstawie zarządzenia 15/2014/DGL z 7 kwietnia 2014 r. Prezesa NFZ. Jako koszt rozpoczęcia terapii standardowej przyjęto koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni kardiologicznej na podstawie zarządzenia 82/2013/DSOZ z 17 grudnia 2013 r. Prezesa NFZ (jako średni koszt 1 punktu rozliczeniowego przyjęto 8,92 PLN).

Koszt hospitalizacji określono na podstawie JGP. Nie odnaleziono kodu ICD-10 I27.2 obejmującego wtórne nadciśnienie płucne. Założono, że koszty leczenia będą takie same jak dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (kod ICD-10 I27.0) hospitalizowanych w ramach JGP D53. W ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią wartość hospitalizacji w tej grupie (założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości). Częstość hospitalizacji określono na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Zgodnie z opinią eksperta pacjent z CTEPH odbywa rocznie 2 hospitalizacje. Założono, że stosowane leczenie nie wpływa na częstość hospitalizacji.

#### **Komentarz analityka AOTM:**

W modelu wykorzystanym przez wnioskodawcę przyjęto, że pacjenci są hospitalizowani średnio 1 raz w roku (0,33 hospitalizacje na cykl), co nie jest zgodne z wynikiem ankiety wnioskodawcy, oraz opisem metodyki przedstawionej przez autorów AE wnioskodawcy.

Zgodnie z wynikami ankiety pacjent z CTEPH odbywa średnio 8 porad rocznie u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Ze względu na sposób finansowania podstawowej opieki zdrowotnej, liczba odbywanych porad przez pojedynczych pacjentów nie wpływa bezpośrednio na wydatki NFZ na podstawową opiekę medyczną. Tym samym pominięto ten koszt.

Koszt monitorowania choroby w ramach programu lekowego finansowany jest poprzez ryczałt roczny korygowany o czas przebywania w programie. Nie jest obecnie znana wycena tego świadczenia dla proponowanego programu lekowego. Przyjęto, że monitorowanie jest zbliżone do występującego w programie lekowym dla tętniczego nadciśnienia płucnego. W świetle zapisów proponowanego programu lekowego oraz istniejącego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” założenie takie wydaje się w pełni uzasadnione.

Koszt monitorowania przebiegu leczenia u pacjentów stosujących standardowe leczenie oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego – pacjent odbywa rocznie średnio 4 porady u specjalisty z powodu CTEPH. Założono, że będzie to świadczenie 1-ego lub 2-ego typu. Porady te mogą się odbywać w ramach poradni kardiologicznej lub poradni gruźlicy i chorób płuc. Ze względu na brak danych o udziale poszczególnych świadczeń i poradni w leczeniu pacjentów z CTEPH założono równe udziały tych świadczeń. Koszty poszczególnych świadczeń oszacowano w oparciu o zarządzenie NFZ 82/2013/DSOZ z 17 grudnia 2013 r. Prezesa NFZ.

Przyjęto założenie, że wydanie recepty na riocyguat odbywa się w ramach porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego z częstością raz na kwartał, natomiast przepisanie leków standardowej terapii odbywa się w ramach porady u specjalisty odbywanej również raz na kwartał, podczas której monitorowany jest przebieg choroby. Tym samym potrzeba wydania recepty nie generuje dodatkowych porad w grupie pacjentów stosujących standardową terapię.

#### **Komentarz analityka AOTM:**

Należy zwrócić uwagę, że liczba porad ambulatoryjnych związanych z wydaniem recepty na riocyguat powinna być wyższa w okresie dostosowywania dawki preparatu – zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w czasie dostosowywania dawki wizyty kontrolne odbywają się co 2 tygodnie +/- 2 dni. W analizie założono, że porady takie odbywać się będą co 3 miesiące, zwiększona częstotliwość porad ambulatoryjnych w czasie dostosowywania dawki mogłaby wiązać się z dodatkowymi 3 wizytami

(zakładając, że pacjent zaczyna leczenie od dawki 1 mg 3 x dobę, a maksymalna dawka to 2,5 mg 3 x dobę). Ograniczenie to będzie miało jednak pomijalny wpływ na wyniki analizy (wzrost współczynnika ICUR o ok. 0,06%).

Koszty tlenoterapii oszacowano na podstawie ankiety (odsetki pacjentów wymagających tlenoterapii dla poszczególnych klas czynnościowych) oraz zarządzenia NFZ nr 88/2013/DSOZ z 18 grudnia 2013 r. Prezesa NFZ (jako średni koszt 1 punktu rozliczeniowego przyjęto 11,56 PLN).

Wartości wszystkich kosztów przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 20.

### Model

Analizę wykonano na podstawie modelu Markowa zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez firmę Bayer. Zgodnie z przedstawionym opisem model powstał na podstawie modelu ekonomicznego dla tętniczego nadciśnienia płucnego.

Model oddaje progresję choroby poprzez zmianę klasy czynnościowej według WHO w zakresie klas od II do IV. Dodatkowo stany zdrowia zróżnicowano w zależności od stosowania aktywnego leczenia. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy klasami czynnościowymi określono na podstawie badań klinicznych CHEST-1 i CHEST-2.

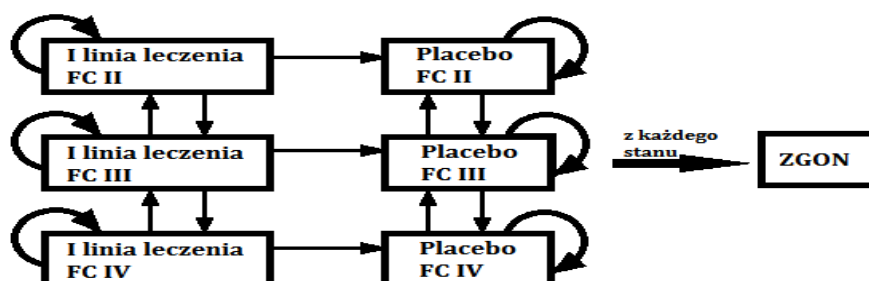
Przeprowadzenie modelowania na podstawie klas czynnościowych wydaje się zasadne ze względu na klasyfikowanie do poszczególnych klas czynnościowych w zależności od ciężkości choroby, jakości życia i śmiertelności.

Populację wejściową stanowią pacjenci z WHO-FC II i III.

Chorzy mogą zaprzestać leczenia w danym stanie zdrowia ze względu na występujące działania niepożądane lub pogorszenie stanu zdrowia nie powodujące zmiany klasy czynnościowej. W momencie zaprzestania leczenia nie następuje zmiana klasy czynnościowej. Po zaprzestaniu leczenia chorzy otrzymują leczenie standardowe a prawdopodobieństwo przejść jest właściwe dla leczenia standardowego.

W każdym stanie zdrowia możliwe jest wystąpienie zgonu. W modelu wykorzystano korektę do połowy cyklu. Strukturę modelu zamieszczono na poniższym schemacie.












### Schemat 1. Struktura modelu wykorzystanego w niniejszej analizie



W poniższej tabeli przedstawiono zestaw parametrów wejściowych do modelu wykorzystanego w AE wnioskodawcy.

Tabela 20. Parametry wejściowe modelu

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość
Charakterystyka populacji wejściowej	Odsetek pacjentów z WHO FC II	32,6%
	Odsetek pacjentów z WHO FC III	67,4%
	Odsetek mężczyzn	34%
	Wiek	59 lat
Stopa dyskontowa	Koszty	5%
	Efekty	3,5%
Horyzont czasowy analizy	-	30 lat
Rozkład dla prawdopodobieństwa przejść	-	Logarytmicznie normalny
Prawdopodobieństwo przejść dla standardowej	WHO FC II na WHO FC III	0,153

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość
terapii dla pierwszych 16 tygodni	WHO FC III na WHO FC II	0,290
	WHO FC III na WHO FC IV	0,052
	WHO FC IV na WHO FC III	0,569
Iloraz szans dla prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla porównania riociguatu z placebo (standardowa terapia) dla pierwszych 16 tygodni	WHO FC II na WHO FC III	1,192
	WHO FC III na WHO FC II	3,593
	WHO FC III na WHO FC IV	0,732
	WHO FC IV na WHO FC III	2,217
Iloraz szans dla prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla porównania riociguatu z placebo (standardowa terapia) po pierwszych 16 tygodni	-	OR w zależności od czasu na podstawie wyznaczonych krzywych dla riociguatu i standardowej terapii (rozkład logarytmicznie normalny)
Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia	Riociguat	7,5%
	Standardowa terapia (placebo)	5,7%
Prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości w testach czynnościowych wątroby	Riociguat	0%
	Standardowa terapia (placebo)	0%
Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia	Riociguat	9,2%
	Standardowa terapia (placebo)	0%
Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji w miejscu podania leku	Riociguat /standardowa terapia (placebo)	0%
Koszt leczenia niedociśnienia	-	0 PLN
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych	-	0
Ryzyko zgonu w grupie stosującej standardową terapię (FC II)	-	1,271%
Ryzyko zgonu w grupie stosującej standardową terapię (FC III i FC IV)	-	4,473%
Iloraz szans dla ryzyka zgonu (FC II)	Między riociguatem a standardową terapią (placebo)	0,33
Iloraz szans dla ryzyka zgonu (FC III i FC IV)**	Między riociguatem a standardową terapią (placebo)	0,31
Wiek kohorty, w której wyznaczono ryzyko zgonu w grupie stosującej standardową terapię	-	58,96 lat
Zestaw użyteczności z badania CHEST-1 (scenariusz podstawowy)	WHO FC II	
	WHO FC III	
	WHO FC IV	
Dzienny koszt preparatu Adempas	Pierwszy cykl	
	Kolejne cykle	
Odsetek pacjentów otrzymujących leki w standardowej terapii	Antagonista witaminy K	
	Furosemid	
	Digoksylna	
Dawka dzienna leków stosowanych w standardowej terapii	Antagonista witaminy K	
	Furosemid	
	Digoksylna	
Koszt mg substancji czynnej	Antagonista witaminy K	0,024518 (0,051849) PLN*
	Furosemid	0,000342 (0,003008) PLN*

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość
	Digoksyna	0,000000 (0,395101) PLN*
Koszt tlenoterapii za dzień	-	11,56 PLN
Porada ambulatoryjna poza programem (inicjująca)	-	31,22 PLN
Porada ambulatoryjna w programie (inicjująca i związana z wydaniem recepty)	-	104,00 PLN
Hospitalizacja	-	6424,54 PLN
Porada ambulatoryjna poza programem	-	46,83 PLN
Porada u lekarza POZ	-	0 PLN
Monitorowanie leczenia w programie (koszt 1 cyklu - 4 miesięcy)	-	1872,00 PLN
Odsetek pacjentów stosujących tlenoterapię	WHO FC II	■
	WHO FC III	■
	WHO FC IV	■
Liczba porad ambulatoryjnych poza programem (rozpoczęcie leczenia) - pierwszy cykl	Riocyguat	0
	Standardowa terapia	1
Liczba porad ambulatoryjnych w programie – pierwszy cykl	Riocyguat	1
	Standardowa terapia	0
Liczba hospitalizacji na cykl	Riocyguat lub standardowa terapia	0,333***
Liczba porad związanych z wydaniem recepty na riocyguat (na cykl)	-	1,333
Liczba porad ambulatoryjnych poza programem (na cykl)	Riocyguat	0
	Standardowa terapia	■
Monitorowanie leczenia w programie (na cykl)	Riocyguat	1
	Standardowa terapia	0

\* - w nawiasach koszty z perspektywy poszerzonej;

\*\* - 0,31 to wartość wykorzystana w modelu wnioskodawcy (na podstawie publikacji CHEST-1 wartość OR dla zgonu wynosiła 0,33). Prawidłowym podejściem, zgodnym z opisem w ramach AE wnioskodawcy, powinno być przyjęcie wartości OR = 0,33 dla wszystkich klas czynnościowych. Przyjęcie wartości OR dla zgonu na poziomie 0,33 dla wszystkich klas czynnościowych skutkowałoby wzrostem współczynnika ICUR o ok. 0,8%. Przyjmując natomiast wartość OR dla zgonu na podstawie badania PATENT-1, obejmującego pacjentów z PAH, (OR = 0,39 (0,08 – 1,97)) ICUR wzrósłby o ok. 5,7% (zakładając taki sam OR dla wszystkich klas czynnościowych);

\*\*\* - na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę należało przyjąć wartość ■ hospitalizacji na cykl (co odpowiada ■ hospitalizacjom rocznie), większa liczba hospitalizacji wiąże się ze wzrostem wartości ICUR o ok. 2% w stosunku do wartości oszacowanej przez wnioskodawcę.

### Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości autorzy AE wnioskodawcy analizowali wpływ parametrów obarczonych niepewnością, których przewidywany wpływ na współczynnik ICUR może być znaczący lub dla których odnaleziono alternatywne źródła danych.

Nie analizowano liczby hospitalizacji, ze względu na brak różnic pomiędzy interwencjami w częstotliwości hospitalizacji.

### Komentarz analityka AOTM:

Należy zwrócić uwagę, że co prawda ilość hospitalizacji (rocznie) dla porównywanych interwencji jest taka sama, jednak pacjenci stosujący terapię riocyguatem żyją dłużej (na podstawie modelowania pacjenci leczeni riocyguatem żyją o ok. 1,8 roku dłużej w porównaniu do pacjentów leczonych terapią standardową), więc w dożywotnym horyzoncie czasowym ilość hospitalizacji dla porównywanych interwencji nie będzie taka sama. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że pacjenci są hospitalizowani średnio 1 raz w roku. Przyjmując 3 hospitalizacje rocznie (1 hospitalizacja na cykl, założenie skrajne) współczynnik ICUR rośnie o ok. 4%. Zakładając, że roczna ilość hospitalizacji z powodu CEPTH to ■ (co wynika z ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę) wartość współczynnika ICUR rośnie o ok. 2%.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości parametrów wykorzystane w ramach analizy wrażliwości wykonanej przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 21. Scenariusze analizy wrażliwości

Zmieniany parametr/założenie	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie analizy wrażliwości
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów 3,5% dla efektów	- 5% dla kosztów i efektów - 0% dla kosztów i efektów - 5% dla kosztów i 0% dla efektów	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Horyzont analizy	30 lat (dożywni)	20 lat	Ocena wpływu zmiany horyzontu czasowego na wyniki analizy.
Ryzyko zgonu w cyklu dla pacjentów na standardowej terapii z WHO FC III i IV	4,47%	7,95%	Dane z polskiego badania Lewczuk 2001, w którym pacjenci nie stosowali leków stosowanych w terapii PAH (średni wiek kohorty 55,2 lata).
Zestaw użyteczności	Wartości na podstawie badania CHEST-1	Wartości użyteczności z publikacji: Keogh 2007; Kirsch 2000	Nie zidentyfikowano żadnych innych zestawów użyteczności wyznaczonych dla CTEPH, z tego względu poszukiwano zestawów dla PAH. Zdecydowano o identyfikacji najbardziej wiarygodnych zestawów w PAH na podstawie raportu NICE. Poszczególne wartości przedstawiono w tabeli 22.
Koszt riocyguatu (dawki dobowej) [PLN]			Oszacowanie wpływu zmniejszenia i zwiększenia ceny zbytu netto opakowań o 5% (zgodnie z prośbą wnioskodawcy).
Koszt hospitalizacji	Koszt hospitalizacji: 6 424,54 PLN	Koszt hospitalizacji: 4 888 PLN	W scenariuszu podstawowym przyjęto koszt hospitalizacji za raportowanym w statystyce JGP z 2013. Ze względu na możliwość innej średniej dla pacjentów z CTEPH w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt hospitalizacji na podstawie zarządzenia 23/2014/DSOZ z 30 kwietnia 2014 r. Prezesa NFZ.
Ryzyko zgonu dla pacjentów stosujących riocyguat	Iloraz szans riocyguat vs placebo: 0,33 (CHEST-1)	Iloraz szans riocyguat vs placebo: 1	Ze względu na brak istotności statystycznej, tj. nieudowodnioną skuteczność w redukcji ryzyka zgonu we włączonym do analizy badaniu randomizowanym podjęto decyzję o sprawdzeniu wyników analizy przy przyjęciu założenia o braku wpływu leczenia na przeżycie. Założenie to analizowane w ramach analizy wrażliwości jest założeniem bardzo konserwatywnym.

Tabela 22. Wartości użyteczności przyjęte w ramach analizy

	Zestaw użyteczności			
	CHEST-1 (sc. podstawowy)	Keogh 2007	Kirsch 2000 (2-letni horyzont)	Kirsch 2000 (10-letni horyzont)
<b>Wartości</b>				
WHO FC II		0,67	0,782	0,765
WHO FC III		0,60	0,553	0,509
WHO FC IV		0,52	0,371	0,284
<b>Metodyka</b>				
Metoda wyznaczenia	EQ-5D	Na podstawie SF-36	TTO	TTO
N	261	177	64	64
Populacja	Chorzy na CTEPH, pacjenci stosujący riocyguat lub placebo	Chorzy na PAH, pacjenci stosujący bozentan	Populacja ogólna	Populacja ogólna

### Ograniczenia według wnioskodawcy

#### Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej był brak niektórych danych (np. brak publikacji opisujących zużycie zasobów w populacji polskiej, brak danych w długim horyzoncie czasowym), co w głównej mierze wynika z małej zapadalności na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH). Zapadalność kwalifikuje CTEPH do chorób sierocych (Numer ORPHA 70591), dla których zbieranie danych wejściowych do modelu jest utrudnione (...).

Brak danych do modelu dotyczył również prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej w długim horyzoncie czasowym, co wymusiło zastosowania ekstrapolacji danych. W celu ekstrapolacji do posiadanych danych dopasowywano krzywe o rozkładzie logarytmicznie normalnym, wykładniczym, Weibulla, logistycznie normalnym, z których po ocenie wizualnej oraz metodą statystyczną (Kryterium informacyjne Akaikego/AIC oraz Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza/BIC) wybrano krzywą logarytmicznie normalną. Podejście to jest akceptowane, m.in. przez NICE w przypadku braku wiarygodnych danych dla długiego horyzontu czasowego.

Dodatkowo utrudnione było oszacowanie prawdopodobieństwa zgonu pacjentów stosujących standardową terapię. Badania oceniające prawdopodobieństwo zgonu pacjentów nie leczonych lekami stosowanymi w PAH to badania sprzed kilkunastu lat raportujące wysokie współczynniki śmiertelności. Należy się spodziewać, że obecna opieka medyczna nad chorymi pozwoliła zmniejszyć śmiertelność w tej grupie chorych. Tym samym śmiertelność wyznaczono na podstawie średniej z wszystkich odnalezionych badań. Należy zauważyć, że wśród uwzględnionych badań występuje polskie badanie (Lewczuk 2001) wskazujące na większą śmiertelność pacjentów leczonych terapią standardową niż przyjęta w scenariuszu podstawowym.

Stosowanie riociguatu wiąże się z podobnymi wymaganiami monitorowania leczenia jak w PAH, stąd też monitorowaniu leczenia CTEPH przypisano koszt monitorowania wycenionego w programie lekowym dla tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dane o zużyciu pochodziły z ankiety z jednego ośrodka zajmującego się leczeniem pacjentów z CTEPH. Na podstawie zużycia oszacowano koszty leczenia. Nie powinno to być znaczące ograniczenie, gdyż zgodnie z informacją opublikowaną w formie prezentacji na 3 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przez prof. dr hab. Marcina Kurzynę w 2013 roku, większość polskich pacjentów z CTEPH była leczona właśnie w ośrodku z Otwocka (57%; 81/141 pacjentów)."

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Szczegółowa charakterystyka poszczególnych terapii znajduje się z załączonym do analizy modelu.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz tabela 10 (ocena doboru komparatorów)
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach MEDLINE oraz Cochrane Library, pominięto jednak bazę EMBASE.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Do modelowania wykorzystano dane, które w badaniu CHEST-1 nie wykazywały różnic istotnych statystycznie – współczynnik OR dla zgonu = 0,33 (0,05-2,12). Jest to kluczowy parametr modelu, mający wpływ na uzyskiwane wyniki zdrowotne, należy jednak zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości badano scenariusz bazujący na założeniu, że OR zgonu wynosi 1 (brak wpływu riocyguatu na prawdopodobieństwo zgonu). W ramach analizy wnioskodawcy występuje jednak błąd polegający na tym, że w ramach tego scenariusza wrażliwości jedynie OR zgonu dla FC II jest równy 1, natomiast dla klas czynnościowych III i IV OR wynosi 0,31. Zmiana tego parametru w rzeczywistości ma dużo większy wpływ na wyniki analizy niż wynika to z analizy wnioskodawcy. Dodatkowo w modelu wykorzystanym przez wnioskodawcę przyjęto, że pacjenci są hospitalizowani średnio 1 raz w roku (0,33 hospitalizacje na cykl), co nie jest zgodne z wynikiem ankiety wnioskodawcy.

\* - 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 AWA)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Odnaleziono błąd polegający na przypisaniu nieodpowiednich wartości OR dla zgonu dla klas czynnościowych III i IV. Wartość deklarowana przez wnioskodawcę wynosiła 0,33, natomiast w modelu zastosowano wartość 0,31. Błąd ten nie miał dużego znaczenia dla wyników analizy podstawowej (szczegóły pod tabelą 20). Należy jednak zwrócić uwagę, że z powodu powyższego błędu wyniki analizy wrażliwości badające założenie o braku wpływu leczenia riocyguatem na iloraz szans zgonu są niewiarygodne. Wyniki analizy wrażliwości uzyskane przez wnioskodawcę odpowiadają sytuacji, w której OR zgonu dla FC II jest równy 1 (brak wpływu leczenia na ryzyko zgonu) natomiast OR zgonu dla FC III i FC IV wynosi 0,31. Wnioskodawca oszacował, że brak wpływu leczenia na powyższy parametr wiąże się z 29% wzrostem ICUR podczas gdy w rzeczywistości ICUR rośnie o około 100%.

Nie odnaleziono innych krytycznych błędów w modelu wnioskodawcy.

Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają obliczenia z poprawionym błędem modelu wnioskodawcy.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają obliczenia wnioskodawcy i zawierają wszystkie zidentyfikowane nieścisłości (wartość OR dla zgonu dla grupy FC II = 0,33, FC III i FC IV = 0,31, podczas gdy deklarowano wartość 0,33 dla wszystkich klas czynnościowych; roczna ilość hospitalizacji = 1, podczas gdy w ankiecie ekspert podał wartość = 1).

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy kosztów użyteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę dla porównania riocyguatu z terapią standardową w dożywotnim horyzoncie czasowym

	Riocyguat	Standardowa terapia	Różnica
<b>Perspektywa NFZ</b>			
QALY	5,110	3,774	1,336
Koszt riocyguatu [PLN]			
Koszt leków w standardowej terapii [PLN]			
Koszt tlenoterapii [PLN]			
Koszt rozpoczęcia terapii [PLN]			
Koszt monitorowania terapii [PLN]			
Koszt całkowity [PLN]	542 931,47	38 605,44	504 326,03
ICUR [PLN/QALY]	-	-	<b>377 497,59</b>
<b>Perspektywa wspólna</b>			
QALY	5,110	3,774	1,336
Koszt riocyguatu [PLN]			
Koszt leków w standardowej terapii [PLN]			
Koszt tlenoterapii [PLN]			
Koszt rozpoczęcia terapii [PLN]			
Koszt monitorowania terapii [PLN]			
Koszt całkowity [PLN]	543 471,02	39 019,42	504 451,59
ICUR [PLN/QALY]	-	-	<b>377 591,58</b>

Na podstawie analizy wnioskodawcy można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR dla porównania riocyguatu z terapią standardową, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ wynosi **377 497,59 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) **377 591,58 PLN**.

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na brak alternatywnej technologii medycznej refundowanej we wnioskowanym wskazaniu.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adempas wynosi **1 271,78 PLN** z perspektywy NFZ oraz **1 270,45 PLN** z perspektywy poszerzonej (dla każdego wnioskowanego opakowania).

##### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ze względu na zidentyfikowany błąd w strukturze modelu związany z przyjęciem wartości OR dla zgonu, który miał duży wpływ na wyniki analizy wrażliwości (scenariusz zakładający brak wpływu riocyguatu na ryzyko zgonu) nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości wnioskodawcy). Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”.



## 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają obliczenia z poprawionym błędem w strukturze modelu wnioskodawcy polegającym na niepoprawnym przypisaniu wartości OR dla zgonu (patrz „Ocena modelu wnioskodawcy”). Poniższe wyniki uwzględniają również ilość hospitalizacji zgodną z wynikami ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę (autorzy AE wnioskodawcy przyjęli 2 razy mniejszą ilość hospitalizacji niż wynikała z ankiety oraz opisu metodyki AE wnioskodawcy).

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów użyteczności przeprowadzonej przez analityków AOTM dla porównania riocyguatu z terapią standardową w dożywotnim horyzoncie czasowym

	Riocyguat	Standardowa terapia	Różnica
<b>Perspektywa NFZ</b>			
QALY	5,094	3,774	1,320
Koszt riocyguatu [PLN]			
Koszt leków w standardowej terapii [PLN]			
Koszt tlenoterapii [PLN]			
Koszt rozpoczęcia terapii [PLN]			
Koszt monitorowania terapii [PLN]			
Koszt całkowity [PLN]	583 582,53	71 185,88	512 396,65
ICUR [PLN/QALY]	-	-	<b>388 151,50</b>
<b>Perspektywa wspólna</b>			
QALY	5,094	3,774	1,320
Koszt riocyguatu [PLN]			
Koszt leków w standardowej terapii [PLN]			
Koszt tlenoterapii [PLN]			
Koszt rozpoczęcia terapii [PLN]			
Koszt monitorowania terapii [PLN]			
Koszt całkowity [PLN]	584 120,41	71 599,86	512 520,54
ICUR [PLN/QALY]			<b>388 245,35</b>

Na podstawie obliczeń Agencji można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR dla porównania riocyguatu z terapią standardową, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ wynosi **388 151,50 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) **388 245,35 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla progu aktualnego na dzień przekazywania AWA:

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie założenia o braku wpływu riocyguatu na ryzyko zgonu. Przyjęcie takiej samej wartości ryzyka zgonu dla obu porównywanych interwencji powodowało wzrost współczynnika ICUR o ok. 100%.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adempas wynosi **1 269,58 PLN** z perspektywy NFZ oraz **1 268,28 PLN** z perspektywy poszerzonej (dla każdego wnioskowanego opakowania).

Wyniki analizy wrażliwości:

Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego ma niewielki wpływ na wyniki analizy – wzrost ICUR o ok. 1,7%. Dalsze skracanie horyzontu czasowego wiąże się z dalszym wzrostem współczynnika ICUR (10-letni horyzont – wzrost ICUR o ok. 35%; 5-letni horyzont – wzrost ICUR o ok. 141%).

Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji leczonej terapią standardową na podstawie publikacji Lewczuk 2001 skutkuje obniżeniem wartości ICUR o ok. 9,7%. Dalsze zwiększanie prawdopodobieństwa zgonu powoduje zmniejszanie się wartości ICUR.

Zmiany zestawów użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia powodowały zmiany w wartości ICUR w zakresie od ok. – 11% do około + 6,5%.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej produktu leczniczego Adempas (riocyguat) w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) niebędących kandydatami do operacji lub z resztkowym/nawrotowym nadciśnieniem płucnym po endarterektomii płucnej.

Populację modelowaną stanowili pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub pacjenci z CTEPH po endarterektomii płucnej z WHO FC II i III.

Ocenianą interwencję porównywano z terapią standardową (antykoagulanty, diuretyki, glikozydy nasercowe). Adempas podawany był jako terapia dodana do terapii standardowej, dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL. Pacjenci uwzględnieni w modelu wnioskodawcy otrzymywali również tlenoterapię, odsetek pacjentów stosujących tlenoterapię uzależniony był od klasy czynnościowej.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Przyjęto roczną stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5%, natomiast dla efektów zdrowotnych 3,5%.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty tlenoterapii, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty wydania leku oraz koszty hospitalizacji. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych – przyjęto założenie, że leczenie niedociśnienia nie wiąże się z dodatkowymi kosztami, natomiast pozostałe działania niepożądane uznano za nieróżniące.

Produkt leczniczy Adempas ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Analizę wykonano na podstawie modelu Markowa zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez firmę Bayer. Model powstał na podstawie modelu ekonomicznego dla tętniczego nadciśnienia płucnego. Model oddaje progresję choroby poprzez zmianę klasy czynnościowej według WHO w zakresie klas od II do IV. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami uzależnione było od stosowanego leczenia. Dla poszczególnych klas czynnościowych przypisano odpowiednie prawdopodobieństwo zgonu, stosowania tlenoterapii oraz użyteczność danego stanu zdrowia. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy klasami czynnościowymi określono na podstawie badań klinicznych CHEST-1 i CHEST-2.

Zidentyfikowano kilka błędów w modelu, które nie miały jednak dużego znaczenia dla wyników analizy podstawowej. Z powodu odnalezionych błędów analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne bazując na poprawionym modelu dostarczonym przez wnioskodawcę. Przeliczono również cenę progową preparatu Adempas bazując na poprawionym modelu oraz aktualnym proggu efektywności kosztowej.

Głównym ograniczeniem powyższej analizy ekonomicznej był brak niektórych danych (np. brak publikacji opisujących zużycie zasobów w populacji polskiej, brak danych w długim horyzoncie czasowym). Brak danych dotyczył m. in. prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej w długim horyzoncie czasowym, co wymusiło zastosowania ekstrapolacji danych, natomiast dane o zużyciu uzyskano na podstawie ankiety przeprowadzonej w jednym ośrodku zajmującym się leczeniem pacjentów z CTEPH.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na brak alternatywnej technologii medycznej refundowanej we wnioskowanym wskazaniu.

##### Wyniki:

Na podstawie obliczeń Agencji można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR dla porównania riocyguatu z terapią standardową, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ wynosi **388 151,50 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) **388 245,35 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla proggu aktualnego na dzień przekazywania AWA:

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adempas wynosi **1 269,58 PLN** z perspektywy NFZ oraz **1 268,28 PLN** z perspektywy poszerzonej (dla każdego wnioskowanego opakowania).

Wyniki analizy wrażliwości:

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie założenia o braku wpływu riocyguatu na ryzyko zgonu. Przyjęcie takiej samej wartości ryzyka zgonu dla obu porównywanych interwencji powodowało wzrost współczynnika ICUR o ok. 100%.

Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego ma niewielki wpływ na wyniki analizy – wzrost ICUR o ok. 1,7%. Dalsze skracanie horyzontu czasowego wiąże się z dalszym wzrostem współczynnika ICUR (10-letni horyzont – wzrost ICUR o ok. 35%; 5-letni horyzont – wzrost ICUR o ok. 141%).

Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji leczonej terapią standardową na podstawie publikacji Lewczuk 2001 skutkuje obniżeniem wartości ICUR o ok. 9,7%. Dalsze zwiększanie prawdopodobieństwa zgonu powoduje zmniejszanie się wartości ICUR.

Zmiany zestawów użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia powodowały zmiany w wartości ICUR w zakresie od ok. – 11% do około + 6,5%.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leków Adempas (riociguat) w leczeniu pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) w ramach programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO ZAKRZEPOWO-ZATOROWEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

#### Populacja

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Adempas. Obejmuje ona dorosłych chorych z nieoperowalnym CTEPH bądź przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, z II lub III klasą czynnościową wg WHO. Z powodu braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dla przedmiotowego rozpoznania, wskaźniki zapadalności i chorobowości w Polsce oraz wielkość wnioskowanej populacji oszacowano na podstawie danych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, statystyk JGP, badań obserwacyjnych przeprowadzonych na terenie Europy, a także brytyjskiego narodowego programu skierowanego na nadciśnienie płucne (NAPH).

Na podstawie powyższych źródeł oszacowano zapadalność w Polsce na CTEPH na poziomie od 43 do 942 przypadków, ze średnią liczbą 370 osób. Szacunki oparto na danych JGP dla grupy D16 (Zator płucny) z lat 2009-2013<sup>5</sup>, uwzględniających liczbę pacjentów, którzy przeżyli epizod ostrej zatorowości płucnej, z których wyodrębniono odsetek pacjentów narażonych na wykształcenie CTEPH. Odsetek ten, na podstawie wyników europejskich badań obserwacyjnych, waha się od 0,57% do 8,8%.

Tabela 26. Liczba pacjentów z CTEPH po przebyłym epizodzie zatorowości płucnej

Średnia liczba pacjentów przeżywających PE*	Liczba nowych pacjentów z CTEPH po przebyłym epizodzie zatorowości płucnej		
	wariant	%**	liczebność
10 705	wartość minimalna	0,57	43 (61***)
	mediana	3,25	348
	średnia	3,46	370
	wartość maksymalna	8,8	942

\*dane NFZ JGP D16; \*\*odsetki zaczerpnięte z badań obserwacyjnych przeprowadzonych w krajach europejskich;

\*\*\*prawidłowa wartość minimalna liczebności pacjentów z CTEPH po PE;

#### Komentarz analityków AOTM:

Zidentyfikowano błąd w obliczeniach. Zgodnie z metodą oszacowań przyjętą w BIA wnioskodawcy, minimalna liczba pacjentów po przebyłym epizodzie zatorowości płucnej wynosi 61 chorych, a nie, jak podano w dostarczonych wynikach oszacowań – 43.

Roczną chorobowość na CTEPH w Polsce oszacowano natomiast na poziomie od 244 do 712 pacjentów. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem proporcji liczebności pacjentów chorych na PAH i CEPHT, zgodnie z danymi PTK i NAPH.

Populację chorych z CTEPH, którzy rocznie będą kwalifikowali się do wnioskowanego programu lekowego ograniczono wyłącznie do pacjentów w II lub III klasie czynnościowej wg WHO, z nieoperacyjnym lub przetrwałym/ nawrotowym CTEPH. Na podstawie wyników badań obserwacyjnych założono, że chorzy z II lub III klasą czynnościową stanowią łącznie ok. 74% wszystkich pacjentów z CTEPH. Pacjenci z

<sup>5</sup> <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=vMRZsox4h5U%3d>

nieoperacyjną postacią CTEPH stanowią wg autorów BIA wnioskodawcy 33% wszystkich chorych, a z postacią przetrwałą/nawrotową – ok. 29% (odsetki oszacowano na podstawie uśrednionych wartości zaczerpniętych z badań obserwacyjnych przeprowadzonych na obszarze Europy). Korzystając z danych PTK 2013 przyjęto założenie, że całkowita liczba pacjentów poddanych zabiegowi PEA w Polsce wynosi 169, z czego wynika, że populacja pacjentów z przetrwałą bądź nawrotową postacią CTEPH obejmuje 50 pacjentów.

Powyżej przedstawione oszacowania wykorzystano do ustalenia wartości liczebności populacji docelowej w wariantach skrajnych, natomiast jako wariant podstawowy obliczeń wykorzystano dane PTK z 2013 r., wg których populacja docelowa ogranicza się obecnie w Polsce do 141 przypadków.

#### Komentarz analityków AOTM:

Odsetki pacjentów z nieoperacyjną oraz nawrotową/przetrwałą postacią CTEPH zostały oszacowane na podstawie badań obserwacyjnych przeprowadzonych na terenie Europy. Zidentyfikowane badania obejmowały populacje o zróżnicowanej wielkości, od 120 do 679 chorych (postać nieoperacyjna) oraz od 33 do 386 chorych (postać nawrotowa/przetrwała). Jak wynika z opisu przedstawionego w BIA wnioskodawcy, mimo tak dużych różnic do obliczeń przyjęto średnią arytmetyczną w przypadku nawrotowej/przetrwałej postaci choroby (29%), a w przypadku choroby nieoperacyjnej – medianę wyników badań (32%). Przedstawione podejście uznano za niepoprawne i niekonsekwentne. Uznano, że w obydwu przypadkach zasadne jest przyjęcie średniej ważonej, która – jak wynika z obliczeń własnych AOTM – wynosi odpowiednio – 33% dla populacji z nieoperacyjnym CTEPH i 28% dla populacji z przetrwałym/nawrotowym CTEPH. Wyniki oszacowań uwzględniających poprawny odsetek nie różnią się jednak znacząco od wyników przedstawionych przez wnioskodawcę (niedoszacowanie w wynikach uzyskanych na podstawie średniej arytmetycznej dla pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby wyniosło od 2 do 7 pacjentów, w zależności od rozpatrywanej wyjściowej liczebności pacjentów z CTEPH, natomiast dla populacji z przetrwałą/nawrotową postacią choroby liczbę chorych przeszacowano o 3). Z tego powodu w wynikach BIA nie uwzględniono korekty omówionego błędu.

Ponadto dane źródłowe, z których wynika, że populacja docelowa w leczeniu riociguatem stanowi obecnie 141 pacjentów, odwołują się do liczebności pacjentów ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej  $\geq 25$  mm Hg (PTK 2013). Oznacza to więc, że populacja realnie kwalifikująca się do programu może być nieco węższa ze względu na fakt, że kryteria kwalifikacji bardziej restrykcyjnie ograniczają wartość ciśnienia w tętnicy płucnej, pozwalając na włączenie do ocenianego PL jedynie pacjentów z wynikiem  $\geq 30$  mm Hg. W toku weryfikacji przedłożonej AWA zidentyfikowano także aktualniejsze dane PTK z 2014 r., podające liczbę pacjentów z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym w Polsce (stan na listopad 2014 = 176, podczas gdy stan na listopad 2013 = 141). Populacja ta została jednak opisana jako obejmująca pacjentów z mPAP  $\geq 25$  mmHg, nieoperacyjnych, z CTEPH przetrwałym po PEA oraz **czekających na zabieg**. Tak określona populacja odbiega więc od opisanej we wnioskowanym programie lekowym. Ze względu na rozbieżność w opisie populacji, której dotyczą dane z 2013 oraz 2014 r. oraz brak danych o odsetku pacjentów czekających na zabieg w ramach ogólnej populacji chorych z CTEPH zdecydowano, że dane z 2013 r. obejmujące chorych nieoperacyjnych oraz z przetrwałym/nawrotowym CTEPH, bez uwzględnienia pacjentów oczekujących na endarterektomię płucną są odpowiedniejsze dla analizowanego problemu decyzyjnego.

Tabela 27. Podsumowanie wyników oszacowań dotyczących populacji wnioskowanej

Podstawa oszacowania	Autor oszacowań	Liczba chorych z CTEPH w Polsce	Liczba chorych z CTEPH i II lub III kl. czyn. wg WHO	Liczba chorych z nieoperacyjnym CTEPH	Liczba chorych z przetrwałym/nawrotowym CTEPH	Chorzy z CTEPH w Polsce kwalifikujący się do leczenia riociguatem
<b>ZAŁOŻENIA WNIOSKODAWCY/ ZAŁOŻENIA AOTM</b>						
<b>Odsetek chorych z CTEPH i II lub III klasą czynnościową wg WHO: 74%/74%</b>						
<b>Odsetek chorych z nieoperacyjnym CTEPH: 32%/33%</b>						
<b>Liczba chorych z nawrotową postacią CTEPH w Polsce: 50 osób*/28%</b>						
Dane PTK z 2013 roku.	Wnioskodawca	-	-	-	-	<b>141</b>
Liczba zdiagnozowanych chorych z PAH w Polsce wg PTK w 2013 roku.	Wnioskodawca	244	181	58	50	<b>108</b>
	AOTM			60	50	

Podstawa oszacowania	Autor oszacowań	Liczba chorych z CTEPH w Polsce	Liczba chorych z CTEPH i II lub III kl. czyn. wg WHO	Liczba chorych z nieoperacyjnym CTEPH	Liczba chorych z przetrwałym/nawrotowym CTEPH	Chorzy z CTEPH w Polsce kwalifikujący się do leczenia riociguatem
Liczba pacjentów z PH w Wielkiej Brytanii w 2008 roku wg National Audit of Pulmonary Hypertension.	Wnioskodawca	382	284	91	50	<b>141</b>
	AOTM			94	79	<b>173</b>
Liczba pacjentów z PH w Wielkiej Brytanii w 2013 roku wg National Audit of Pulmonary Hypertension.	Wnioskodawca	712	529	169	50	<b>219</b>
	AOTM			176	146	<b>322</b>

\*wartość z BIA wnioskodawcy oszacowana z wykorzystaniem liczby chorych poddanych PEA w latach 1999-2013 wg PTK (169 zabiegów) oraz danych z badań obserwacyjnych dot. odsetka pacjentów z nawrotową/przetrwałą postacią choroby po PEA (29% chorych poddanych PEA – zamiast 28%);

#### Komentarz analityków AOTM:

Rzeczywista liczba przeprowadzonych PEA w latach 1999-2013 jest z dużym prawdopodobieństwem wyższa niż 169, ze względu na fakt, że dostępne dane obejmują lata 1999-2013 tylko dla ośrodka warszawskiego, natomiast dane z ośrodka zabrzańskiego obejmują wyłącznie lata 2009-2013, a co za tym idzie odsetek pacjentów z nawrotową/przetrwałą CTEPH może być wyższy niż zakładany). Ponadto, w analizie wnioskodawcy konserwatywnie podano liczbę wszystkich pacjentów, których poddano PEA, bez uwzględnienia możliwości zgonu nieleczonych pacjentów z nawrotową/przetrwałą postacią CTEPH. Agencja nie dysponuje jednak danymi pozwalającymi na oszacowanie dokładnej liczby chorych poddanych PEA w brakujących w oszacowaniach BIA latach, tj. 1999-2009 dla ośrodka zabrzańskiego. W związku z powyższym analitycy Agencji uznali, że w obliczu niepewności powyższych danych zasadne jest dodatkowe przedstawienie wyników dotyczących liczebności populacji, w których liczba pacjentów z nawrotową/przetrwałą postacią CTEPH będzie oszacowana na podstawie wariantów populacyjnych przyjętych dla pozostałych parametrów.

Prognozę wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego w kolejnych latach autorzy BIA wnioskodawcy oparli na danych pochodzących z liczby pacjentów leczonych w ramach istniejącego już w Polsce programu lekowego dla chorych na tętnicze nadciśnienie płucne. Założono, że dynamika wzrostu liczby pacjentów włączanych do programu na CTEPH we wszystkich z analizowanych scenariuszy (podstawowym i w skrajnych) będzie analogiczna jak dla pierwszych lat funkcjonowania programu leczenia PAH.

**Tabela 28. Liczba pacjentów z PAH leczonych w ramach programu lekowego w latach 2009-2013 oraz dynamika wzrostu liczby pacjentów na podstawie BIA wnioskodawcy**

Parametr	11.2009	06.2010	06.2011	11.2012	11.2013	Źródło
Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym PAH	172	254	397	425	487	PTK 2013
Współczynnik liczby pacjentów względem roku początkowego (2009)	1,000	1,477	2,308	2,471	2,831	Obliczenia autorów BIA wnioskodawcy

#### Komentarz analityków AOTM:

Przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy założenie dotyczące oparcia dynamiki rocznego napływu pacjentów do wnioskowanego programu lekowego na danych dotyczących rzeczywistej dynamiki włączania chorych do funkcjonującego programu leczenia PAH uznano za prawidłowe. Niemniej jednak, za nieprawidłową uznano metodę przeprowadzonych obliczeń. Publikacja źródłowa (PTK 2013) dostarcza informacji o liczbie pacjentów leczonych w ramach PL PAH dla niejednorodnych przedziałów czasowych. Odstępy między poszczególnymi obserwacjami wynosiły od 5 do 12 miesięcy (obserwacje w następujących punktach czasowych: 11.2009, 06.2010, 06.2011, 11.2011, 11.2012, 11.2013). W związku z powyższym, analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne w celu oszacowania faktycznej dynamiki, właściwej dla liczebności pacjentów kwalifikowanych do PL PAH w okresie od listopada 2009 do listopada 2013 r., z uwzględnieniem jednolitych odstępów między obserwacjami i adekwatnym do nich przyrostem liczby pacjentów kwalifikowanych do programu. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań analityków AOTM.

**Tabela 29. Liczba pacjentów z PAH leczonych w ramach programu lekowego w latach 2009-2013 oraz dynamika wzrostu liczby pacjentów na podstawie obliczeń własnych analityków AOTM**

Parametr	11.2009	11.2010	11.2011	11.2012	11.2013	Źródło
Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym PAH	172	314	405	425	487	PTK 2013
Współczynnik liczby pacjentów względem roku początkowego (2009)	1,000	1,823	2,356	2,470	2,831	Obliczenia AOTM

Na podstawie przedstawionych wcześniej oszacowań dotyczących liczebności pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego programu, autorzy BIA wnioskodawcy przedstawili prognozę liczebności pacjentów, kwalifikujących się do PL „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO ZAKRZEPOWO-ZATOROWEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” w przypadku wydania decyzji o włączeniu riociguatu na listę leków refundowanych. Wykorzystując dynamikę wzrostu liczby pacjentów leczonych w ramach PL PAH w pierwszych latach jego funkcjonowania, w poniższej tabeli przedstawiono przewidywaną wielkość populacji docelowej w wariantach minimalnym, podstawowym i maksymalnym w horyzoncie czasowym obejmującym lata 2014 – 2019 (kolorem wyróżniono oszacowania AOTM). Sposób, w jaki zastosowano dane dotyczące dynamiki wzrostu populacji docelowej w BIA wnioskodawcy spowodował zaniżenie odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia riociguatem w drugim i trzecim roku refundacji. Jak wynika z zamieszczonych poniżej danych, BIA wnioskodawcy uwzględnia o ok. 19% niższą prognozę liczby pacjentów zakwalifikowanych do programu w drugim roku refundacji riociguatu (w wariantach podstawowym).

**Tabela 30. Prognozowana liczba pacjentów kwalifikujących się do programu (pacjenci w II lub III klasie czynnościowej wg WHO z nieoperowalną lub przetrwałą bądź nawrotową CTEPH)**

Wariant	Źródło oszacowań	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.
Współczynnik liczby pacjentów względem roku początkowego	Wnioskodawca	1,000	1,000	1,477	2,308	2,471	2,831
	AOTM	1,000	1,000	1,823	2,356	2,470	2,831
Minimalny	Wnioskodawca	108	108	160	249	267	306
	AOTM			197	254	267	306
Prawdopodobny	Wnioskodawca	141	141	208	325	348	399
	AOTM			257	332	348	399
Maksymalny	Wnioskodawca	219	219	323	505	541	620
	AOTM			399	516	541	620

Dodatkowo w niniejszej AWA przedstawiono prognozę liczebności pacjentów kwalifikujących się do programu w ramach poszczególnych wariantów przy założeniu, że liczba pacjentów z przetrwałą/nawrotową

postacią CTEPH będzie stanowiła 28% wszystkich pacjentów z CTEPH, zamiast przyjęcia „sztywnej” wielkości 50 pacjentów w oparciu o wątpliwą daną o 169 pacjentach z wykonaną PEA w Polsce (założenie – patrz Tabela 27). W oszacowaniach przyjęto również skorygowane współczynniki determinujące przyrost liczby pacjentów do programu w poszczególnych latach.

**Tabela 31. Prognozowana liczba pacjentów kwalifikujących się do programu (pacjenci w II lub III klasie czynnościowej wg WHO z nieoperowalną lub przetrwałą bądź nawrotową CTEPH) – prognoza skorygowana o zmienną liczbę pacjentów z przetrwałą/nawrotową postacią choroby**

Wariant	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.
<b>Współczynnik liczby pacjentów względem roku początkowego</b>	1,000	1,000	1,823	2,356	2,470	2,831
<b>Minimalny</b>	110	110	201	259	272	311
<b>Prawdopodobny</b>	<b>173</b>	<b>173</b>	<b>315</b>	<b>408</b>	<b>427</b>	<b>490</b>
<b>Maksymalny</b>	322	322	587	759	796	912

W obecnej chwili brak jest innego, aktywnego leczenia zarejestrowanego w leczeniu CTEPH. W związku z tym przyjęto, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji o włączeniu riociguatu do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego, wnioskowane **produkty lecznicze będą stosowane u 100% pacjentów**, spełniających kryteria kwalifikacji do programu. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne dawki jest nieistotny ponieważ koszt dawki dziennej jest stały bez względu na wielkość przyjmowanej dawki.

### Perspektywa

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki z perspektywy poszerzonej, tj. uwzględniając koszty ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta (wydatki ponoszone przez pacjenta nie mają wpływu na wyniki inkrementalne).

### Horizont czasowy

2-letni (lata 2015-2016).

### Komentarz analityków AOTM:

Założenie autorów BIA o stabilizacji sytuacji na rynku w ciągu 2 lat po potencjalnym włączeniu riociguatu do refundacji wydaje się mało prawdopodobna. Jak wynika z prognoz (opartych o dynamikę wzrostu liczebności pacjentów leczonych w ramach PL PAH), w trzecim roku refundacji liczebność populacji w dalszym ciągu utrzymuje wyraźny trend rosnący (liczba leczonych pacjentów wzrasta o kolejne 30% względem roku poprzedniego) i dopiero w czwartym roku refundacji przyrost obniża się do poziomu poniżej 10%.

### Rozpatrywane scenariusze

**Scenariusz istniejący** – obrazuje sytuację, w której riociguat nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskowana populacja poddawana jest natomiast jedynie leczeniu wspomagającemu (antagoniści witaminy K, furosemid, digoksyna) oraz regularnemu monitorowaniu stanu zdrowia. Brak jest aktywnego, refundowanego leczenia dla chorych na CTEPH.

**Scenariusz nowy** – riociguat jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z CTEPH w ramach proponowanego programu lekowego (LECZENIE PRZEWLEKŁEGO ZAKRZEPOWOZATOROWEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)).

### Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty jednostkowe produktu leczniczego,
- koszty leczenia wspomagającego,
- pozalekowe koszty medyczne (hospitalizacja, tlenoterapia domowa, monitorowanie przebiegu leczenia w sytuacji braku refundacji riociguatu, monitorowanie przebiegu choroby w ramach programu lekowego).

W analizie pominięto natomiast kategorię kosztów komparatorów dla riociguatu w leczeniu CTEPH, ze względu na fakt, że żaden z dostępnych aktualnie produktów leczniczych nie jest zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu. Dotychczas metody farmakologicznego leczenia CTEPH opierały się na substancjach czynnych zarejestrowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (zgodnie z opiniami

eksperckimi), a więc w ramach analizowanego problemu zdrowotnego leki te mogą być stosowane wyłącznie *off-label*. W analizie wpływu na budżet płatnika przyjęto więc, że koszty refundacji riocyguatu zostaną porównane z brakiem aktywnego leczenia, co w większym zakresie odpowiada obecnej sytuacji. W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono także kosztów leczenia działań niepożądanych.

Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

#### Komentarz analityków AOTM:

- Autorzy analizy wnioskodawcy nie odnieśli się do kategorii kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Na podstawie włączonych do AKL badań pierwotnych można jednak stwierdzić brak istotnych statystycznie różnic między riocyguatem a komparatorem, tj. BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych generujących dodatkowe koszty (istotne statystycznie różnice zidentyfikowano jedynie w zakresie: zawrotów głowy, niestrawności, bólu głowy, niedociśnienia – zmiany na niekorzyść RIO oraz w zakresie: uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, kaszlu, duszności i zmęczenia – zmiany na korzyść RIO). Z tego powodu uznaje się, że pominięcie tej kategorii kosztów jest zasadne.
- Częstość porad u specjalisty związana z leczeniem CTEPH została w BIA wnioskodawcy ustalona na poziomie 1 wizyt rocznie. Wnioskowany program lekowy zawiera zapis, mówiący o konieczności przeprowadzania wizyt kontrolnych z częstotliwością 2 tygodni w trakcie okresu dostosowywania dawki, który trwa ok. 6 tygodni (zmienne dawkowanie, polegające na zwiększaniu dawki riocyguatu o 0,5 mg co 2 tygodnie, z uwzględnieniem dawki wyjściowej 1 mg oraz maksymalnej dawki 2,5 mg). Kolejne wizyty mające na celu ocenę skuteczności leczenia odbywają się co 3 – 6 miesięcy. W oszacowaniach BIA dotyczących liczby porad u specjalisty nie odniesiono się więc do opisanego wymogu uwzględnionego w programie lekowym, zakładając stałą roczną liczbę wizyt w ciągu całego toku leczenia.

#### **Kluczowe założenia**

Produkt leczniczy Adempas (riocyguat) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Riocyguat będzie dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioski refundacyjne nie zawierają propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Najważniejsze założenia, jakie wykorzystano do oszacowań przedłożonych w BIA wnioskodawcy:

- „Do oszacowania populacji wykorzystano aktualną liczbę zdiagnozowanych chorych z CTEPH wg danych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.
- Założono, że wzrost liczby pacjentów zostanie zaobserwowany od drugiego roku refundacji riocyguatu.
- Dynamika wzrostu liczby pacjentów w kolejnych latach będzie analogiczna jak obserwowana w programie leczenia PAH.
- Po wprowadzeniu refundacji riocyguatu wszyscy chorzy z CTEPH, kwalifikujący się do programu, rozpoczną leczenie riocyguatem. Wprowadzenie refundacji riocyguatu nie wpłynie na zużycie leków stosowanych w standardowej terapii”.

#### **Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:**

„Prawdopodobnie największym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak szczegółowych danych epidemiologicznych CTEPH z obszaru Polski. Stąd konieczność bazowania na danych pochodzących z Europy oraz opinii polskich ekspertów klinicznych z dziedziny kardiologii. Niemniej jednak wielkość populacji docelowej, w której riocyguat może być stosowany, oszacowana na podstawie różnych danych wejściowych wskazuje, że liczba tych chorych w Polsce kształtuje się w zakresie 108 – 219. Eksperci kliniczni zgodnie uznali, że najbardziej wiarygodną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia riocyguatem prezentują dane przedstawione przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne z końca 2013 tj. 141 chorych. Według opinii ekspertów obecnie w Polsce należy się spodziewać około 100-200 pacjentów z CTEPH, kwalifikujących się do projektowanego programu lekowego. Tym samym oszacowanie początkowej populacji docelowej, pomimo ograniczeń, pozwala na najbardziej wiarygodną prognozę wydatków w krótkim horyzoncie czasowym przewidzianym w analizie tj. 2 lata od wprowadzenia refundacji. Ponadto dynamikę wzrostu liczby pacjentów włączonych do programu lekowego w kolejnych latach oparto na podstawie dynamiki wzrostu liczby pacjentów w istniejącym programie lekowym PAH. Według opinii ekspertów klinicznych dobrze odzwierciedla ona liczbę pacjentów z CTEPH włączanych w kolejnych latach funkcjonowania programu.”



**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTM:**

- Autorzy BIA wnioskodawcy arbitralnie założyli, że liczba pacjentów w latach 2014 oraz 2015 będzie identyczna z liczebnością z 2013 roku (dane PTK) i utrzyma się na poziomie 141 pacjentów, zwiększając się dopiero w roku 2016 do 208 chorych. Nie jest to zgodne z zaprezentowanymi danymi dotyczącymi rocznej zapadalności, na podstawie których stwierdzono, że roczna liczebność pacjentów stale zwiększa się o od 61 do 942 chorych, przy średniej 370 pacjentów (na podstawie czego, przy przyjęciu pozostałych założeń BIA wnioskodawcy, można stwierdzić, że liczba pacjentów kwalifikujących się do przedmiotowego PL będzie przyrastała rocznie o od 30 do 468, przy średniej 184). Niemniej jednak podejście przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy uznano za właściwe ze względu na brak dodatkowego uwzględnienia stopniowego napływu chorych do programu w ciągu roku, a przeciwnie – założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii rozpoczną leczenie od początku funkcjonowania wnioskowanego programu lekowego, tj. od stycznia 2015 r.
- Część parametrów służących oszacowaniu wpływu na budżet, w tym odsetek osób stosujących poszczególne substancje w ramach leczenia wspomagającego, dawki leków z tej grupy czy też roczna liczba hospitalizacji wśród chorych z CTEPH, została oparta na opinii jednego eksperta klinicznego. Podważa to w znacznej mierze wiarygodność przyjętych założeń. Niemniej jednak parametry oparte na tymże źródle dotyczą kosztów nieróżnicujących, co odciąża wyniki analizy inkrementalnej z potencjalnych błędów w oszacowaniach.

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 32. 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	Brak jest wiarygodnych oszacowań dotyczących wskaźników epidemiologicznych dla chorych na CTEPH. Dysponując ograniczonymi danymi autorzy BIA wnioskodawcy zaproponowali kilka alternatywnych scenariuszy z uwzględnieniem należytego uzasadnienia przyjętej metody oszacowań.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/?	Horyzont czasowy obejmuje lata 2015 – 2016. Jak wykazano w prognozie liczebności pacjentów na lata 2014 – 2019, intensywny napływ pacjentów do programu będzie utrzymywał się co najmniej do trzeciego roku refundacji riocyguatu.
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?	TAK	Założenia kosztowe przyjęte względem substancji stanowiących element leczenia wspomagającego oraz nielekowych świadczeń medycznych są zgodne ze stanem aktualnym na dzień złożenia niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	nie dotyczy	Dla substancji leczniczej riocyguat brak jest aktywnych komparatorów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ nie dysponuje danymi pozwalającymi na weryfikację założeń BIA – brak jest komparatorów refundowanych w ocenianym wskazaniu. CTEPH nie posiada też aktualnie własnego kodu ICD-10 – rozpoczęto procedurę modyfikacji klasyfikacji ICD-10 pod kątem uwzględnienia współczesnej klasyfikacji nadciśnienia płucnego.

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?		
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Wszystkie zidentyfikowane błędy w analizie wnioskodawcy omówiono w rozdz. 5.1.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Stwierdzono błędny sposób obliczenia dynamiki wzrostu liczby pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. Szczegóły opisano w rozdz. 5.1.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja		Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek		<b>582 - 693</b>
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	warior	
	minimalny	108
	podstawowy	<b>141</b>
	maksymalny	219
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana		0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)^		Rok 2015: <b>0</b> Rok 2016: <b>0</b>
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)^		Rok 2015: <b>141</b> Rok 2016: <b>208 (257*)</b>

\*liczba pacjentów oszacowana na podstawie obliczeń własnych AOTM, oparta na poddanej korekcie dynamice wzrostu liczby pacjentów włączanych do programu lekowego dla pacjentów chorych na PAH;

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – istniejący

Parametr	Horyzont czasowy		
	2014	2015	2016
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	141	141	208
Liczba leczonych riocyguatem	0	0	0
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>			
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>			
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>			
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]			
Koszt hospitalizacji [PLN]			
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]			
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]			
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]			
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>			
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>			
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>1 976 193</b>	<b>1 976 193</b>	<b>2 915 235</b>

Tabela 35 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – nowy

Parametr	Horyzont czasowy		
	2014	2015 (I rok refundacji)	2016 (II rok refundacji)
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	141	141	208
Liczba leczonych riocyguatem	0	141	208
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>			
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>			
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>			
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]			
Koszt hospitalizacji [PLN]			
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]			
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]			
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]			
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>			
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>			
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>1 976 193</b>	<b>23 778 883</b>	<b>35 078 069</b>

Tabela 36 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy - analiza inkrementalna

Parametr	Horyzont czasowy		
	2014	2015 (I rok refundacji)	2016 (II rok refundacji)
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	0	0	0
Liczba leczonych riocyguatem	0	141	208
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>			
Riocyguat	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■
	furosemid	■	■
	digoksyna	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>	■	■	■
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Riocyguat	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■
	furosemid	■	■
	digoksyna	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>	■	■	■
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>			
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]	■	■	■
Koszt hospitalizacji [PLN]	■	■	■
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]	■	■	■
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]	■	■	■
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]	■	■	■
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>	■	■	■
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>	■	■	■
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>0</b>	<b>21 802 690</b>	<b>32 162 834</b>

Tabela 37 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusze skrajne - istniejące

Parametr	Horyzont czasowy					
	2014		2015		2016	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
<b>Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego</b>	108	219	108	219	160	323
<b>Liczba leczonych riociguatem</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>						
Riociguat	■	■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■	■	■	■
	furosemid	■	■	■	■	■
	digoksyna	■	■	■	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■	■	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>						
Riociguat	■	■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■	■	■	■
	furosemid	■	■	■	■	■
	digoksyna	■	■	■	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■	■	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>						
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]	■	■	■	■	■	■
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>1 513 680</b>	<b>3 069 406</b>	<b>1 513 680</b>	<b>3 069 406</b>	<b>2 235 705</b>	<b>4 533 512</b>

Tabela 38 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusze skrajne - nowe

Parametr		Horyzont czasowy					
		2014		2015		2016	
		Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego		108	219	108	219	160	323
Liczba leczonych riociguatem		0	0	108	219	160	323
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>							
Riociguat		■	■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■	■	■	■	■
	furosemid	■	■	■	■	■	■
	digoksyna	■	■	■	■	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■	■	■	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>		■	■	■	■	■	■
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>							
Riociguat		■	■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■	■	■	■	■
	furosemid	■	■	■	■	■	■
	digoksyna	■	■	■	■	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■	■	■	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>		■	■	■	■	■	■
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>							
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]		■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji [PLN]		■	■	■	■	■	■
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]		■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]		■	■	■	■	■	■
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]		■	■	■	■	■	■
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>		■	■	■	■	■	■
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>		■	■	■	■	■	■
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>		<b>1 513 680</b>	<b>3 069 406</b>	<b>18 213 613</b>	<b>36 933 159</b>	<b>26 901 506</b>	<b>54 550 276</b>

Tabela 39 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusze skrajne – analiza inkrementalna

Parametr	Horyzont czasowy					
	2014		2015		2016	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	0	0	0	0	0	0
Liczba leczonych riociguatem	0	0	108	219	160	323
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>						
Riociguat	■	■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■	■	■	■
	furosemid	■	■	■	■	■
	digoksyna	■	■	■	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■	■	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>						
Riociguat	■	■	■	■	■	■
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K	■	■	■	■	■
	furosemid	■	■	■	■	■
	digoksyna	■	■	■	■	■
	Razem leczenie wspomagające	■	■	■	■	■
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>						
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt hospitalizacji [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]	■	■	■	■	■	■
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]	■	■	■	■	■	■
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>16 699 933</b>	<b>33 863 753</b>	<b>24 665 801</b>	<b>50 016 763</b>



W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Adempas w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne wyniosą 21 802 690 PLN w pierwszym roku refundacji (2015 r.), a w kolejnym roku – 2016, wzrosną do poziomu 32 162 834 PLN.

Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o 16 699 933 PLN w pierwszym roku refundacji i o 24 665 801 PLN w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą 33 863 753 PLN w pierwszym roku refundacji oraz 50 016 763 PLN w drugim roku refundacji.

Koszt leczenia wspomagającego, który w części ponosi pacjent, jest kosztem nieróżnicującym w niniejszej analizie. Zarówno w przypadku braku refundacji jak i przypadku wprowadzenia riocyguatu na listę leków refundowanych wydatki typu *out-of-pocket* pozostają na tym samym poziomie. Wynika z tego, że z perspektywy pacjenta wydanie decyzji o włączeniu riocyguatu do refundacji nie spowoduje zmian w poziomie ponoszonych kosztów.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z błędem metodologicznym popełnionym przez autorów BIA wnioskodawcy, poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego po uwzględnieniu prawidłowej dynamiki wzrostu liczebności populacji docelowej dla riocyguatu. Szczegółowy opis założenia przedstawiono w Rozdz. 5.1.

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez AOTM można przewidzieć, że wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym wzrosną w pierwszym roku refundacji o 21 802 690 mln PLN (2015 r.), a w drugim roku refundacji o 39 739 656 PLN (2016 r.).

Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o 16 699 933 PLN w pierwszym roku refundacji i o 30 461 915 PLN w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą 33 863 753 PLN w pierwszym roku refundacji oraz 61 696 975 PLN w drugim roku refundacji.

Ze względu na przyjęte założenie, że w pierwszym roku refundacji liczebność pacjentów jest tożsama z liczbą pacjentów ze scenariusza istniejącego, koszty ponoszone przez płatnika publicznego w każdym z analizowanych wariantów (podstawowym, minimalnym i maksymalnym) będą identyczne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na koszty ponoszone przez płatnika w drugim roku refundacji. Zakładając, że liczba pacjentów kwalifikujących się do programu będzie rosła zgodnie ze skorygowaną przez Agencję dynamiką, w drugim roku refundacji przy założeniach przyjętych w scenariuszu podstawowym, wydatki wzrosną o 39,8 mln PLN. Jest to kwota wyższa o ponad 7,5 mln PLN od wyniku przedstawionego przez wnioskodawcę. Wyniki wariantów skrajnych oszacowań wnioskodawcy i Agencji różnią się od siebie o odpowiednio 5,8 mln PLN w wariantcie minimalnym oraz 11,5 mln PLN przy założeniach wariantu maksymalnego.

Tabela 40 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – istniejący; na podstawie obliczeń własnych AOTM

Parametr	Horyzont czasowy		
	2014	2015	2016
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	141	141	257
Liczba leczonych riociguatem	0	0	0
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>			
Riociguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>			
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Riociguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>			
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>			
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]			
Koszt hospitalizacji [PLN]			
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]			
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]			
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]			
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>			
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>			
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>1 976 193</b>	<b>1 976 193</b>	<b>3 601 997</b>

Tabela 41 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – nowy; na podstawie obliczeń własnych AOTM

Parametr	Horyzont czasowy		
	2014	2015 (1. rok refundacji)	2016 (2. rok refundacji)
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	141	141	257
Liczba leczonych riocyguatem	0	141	257
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>			
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>			
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>			
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]			
Koszt hospitalizacji [PLN]			
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]			
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]			
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]			
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>			
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>			
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>1 976 193</b>	<b>23 778 883</b>	<b>43 341 652</b>

Tabela 42 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz podstawowy – analiza inkrementalna; na podstawie obliczeń własnych AOTM

Parametr	Horyzont czasowy		
	2014	2015 (1. rok refundacji)	2016 (2. rok refundacji)
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	0	0	0
Liczba leczonych riocyguatem	0	141	257
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>			
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>			
Riocyguat			
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K		
	furosemid		
	digoksyna		
	Razem leczenie wspomagające		
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>			
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>			
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]			
Koszt hospitalizacji [PLN]			
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]			
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]			
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]			
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>			
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>			
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>0</b>	<b>21 802 690</b>	<b>39 739 656</b>

Tabela 43 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusze skrajne – istniejące; na podstawie obliczeń własnych AOTM

Parametr	Horyzont czasowy					
	2014		2015		2016	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
<b>Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego</b>	108	322	108	322	197	399
<b>Liczba leczonych riocyguatem</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>						
Riocyguat						
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K					
	furosemid					
	digoksyna					
	Razem leczenie wspomagające					
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>						
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>						
Riocyguat						
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K					
	furosemid					
	digoksyna					
	Razem leczenie wspomagające					
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>						
<b>Pozazolekowe koszty medyczne CTEPH</b>						
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]						
Koszt hospitalizacji [PLN]						
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]						
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]						
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]						
<b>Razem, pozazolekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>						
<b>Lekowe i pozazolekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>						
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>1 513 680</b>	<b>3 069 406</b>	<b>1 513 680</b>	<b>3 069 406</b>	<b>2 761 064</b>	<b>5 592 205</b>

Tabela 44 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusze skrajne – nowe; na podstawie obliczeń własnych AOTM

Parametr	Horyzont czasowy					
	2014		2015		2016	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
<b>Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego</b>	108	219	108	219	197	399
<b>Liczba leczonych riocyguatem</b>	0	0	108	219	197	399
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>						
Riocyguat						
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K					
	furosemid					
	digoksyna					
	Razem leczenie wspomagające					
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>						
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>						
Riocyguat						
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K					
	furosemid					
	digoksyna					
	Razem leczenie wspomagające					
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>						
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>						
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]						
Koszt hospitalizacji [PLN]						
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]						
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]						
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]						
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>						
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>						
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>1 513 680</b>	<b>3 069 406</b>	<b>18 213 613</b>	<b>36 933 159</b>	<b>33 222 979</b>	<b>67 289 180</b>

Tabela 45 Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusze skrajne – analiza inkrementalna; na podstawie obliczeń własnych AOTM

Parametr	Horizont czasowy					
	2014		2015		2016	
	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
Liczba chorych z CTEPH, kwalifikujących się do programu lekowego	0	0	0	0	0	0
Liczba leczonych riocyguatem	0		108		197	
<b>Koszty leków - perspektywa NFZ [PLN]</b>						
Riocyguat						
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K					
	furosemid					
	digoksyna					
	Razem leczenie wspomagające					
<b>Razem koszty leków (z perspektywy NFZ)</b>						
<b>Koszty leków - perspektywa pacjenta [PLN]</b>						
Riocyguat						
Leczenie wspomagające	antagoniści wit. K					
	furosemid					
	digoksyna					
	Razem leczenie wspomagające					
<b>Razem koszty leków (z perspektywy pacjenta)</b>						
<b>Pozalekowe koszty medyczne CTEPH</b>						
Koszt wizyt amb. 1-go i 2-go typu u specjalisty w poradni kardiologicznej [PLN]						
Koszt hospitalizacji [PLN]						
Koszt tlenoterapii domowej [PLN]						
Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego [PLN]						
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego [PLN]						
<b>Razem, pozalekowe koszty medyczne CTEPH [PLN]</b>						
<b>Lekowe i pozalekowe koszty medyczne w programie lekowym CTEPH [PLN]</b>						
<b>Całkowite koszty leczenia CTEPH (z perspektywy NFZ) [PLN]</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>16 699 933</b>	<b>33 863 753</b>	<b>30 461 915</b>	<b>61 696 975</b>

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adempas (riocyguat) w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego „LECZENIE PRZEWLEKŁEGO ZAKRZEPOWO-ZATOROWEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy nie jest finansowany ze środków publicznych.

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Adempas. Obejmuje ona dorosłych chorych z nieoperowalnym CTEPH bądź przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, z II lub III klasą czynnościową wg WHO. Z powodu braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dla przedmiotowego rozpoznania, wielkość wnioskowanej populacji oszacowano na podstawie danych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, statystyk JGP, badań obserwacyjnych przeprowadzonych na terenie Europy, a także brytyjskiego narodowego programu dotyczącego nadciśnienia płucnego. W BIA wnioskodawcy zidentyfikowano błąd w zakresie oszacowania dynamiki napływu pacjentów do wnioskowanego programu lekowego. W jego wyniku prognoza dotycząca liczby pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego PL w drugim roku refundacji została zaniżona o ok. 19%.

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki z perspektywy poszerzonej, tj. uwzględniając koszty ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta (wydatki ponoszone przez pacjenta nie mają wpływu na wyniki inkrementalne).

Rozpatrywano następujące scenariusze:

**Scenariusz istniejący** – obrazuje sytuację obecną, w której riocyguat nie jest finansowany ze środków publicznych. Pacjenci poddawani są wyłącznie leczeniu wspomagającemu

**Scenariusz nowy** – riocyguat jest refundowany w leczeniu CTEPH w ramach proponowanego programu lekowego.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty jednostkowe produktu leczniczego, koszty leczenia wspomagającego oraz pozalekowe koszty medyczne (hospitalizacja, tlenoterapia domowa, monitorowanie przebiegu leczenia w sytuacji braku refundacji riocyguatu, monitorowanie przebiegu choroby w ramach programu lekowego). Pominięto natomiast kategorię kosztów komparatorów dla riocyguatu w leczeniu CTEPH, ze względu na fakt, że żaden z dostępnych aktualnie produktów leczniczych nie jest zarejestrowany w przedmiotowym wskazaniu.

Produkt leczniczy Adempas (riocyguat) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Riocyguat będzie dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioski refundacyjne nie zawierają propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Najważniejsze założenia, jakie wykorzystano do oszacowań przedłożonych w BIA wnioskodawcy:

- „Do oszacowania populacji wykorzystano aktualną liczbę zdiagnozowanych chorych z CTEPH wg danych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.
- Założono, że wzrost liczby pacjentów zostanie zaobserwowany od drugiego roku refundacji riocyguatu.
- Dynamika wzrostu liczby pacjentów w kolejnych latach będzie analogiczna jak obserwowana w programie leczenia PAH.
- Po wprowadzeniu refundacji riocyguatu wszyscy chorzy z CTEPH, kwalifikujący się do programu, rozpoczną leczenie riocyguatem. Wprowadzenie refundacji riocyguatu nie wpłynie na zużycie leków stosowanych w standardowej terapii”.

#### Wyniki:

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Adempas w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne wyniosą 21 802 690 PLN w pierwszym roku refundacji (2015 r.), a w kolejnym roku – 2016, wzrosną do poziomu 32 162 834 PLN.



Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o 16 699 933 PLN w pierwszym roku refundacji i o 24 665 801 PLN w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą 33 863 753 PLN w pierwszym roku refundacji oraz 50 016 763 PLN w drugim roku refundacji.

### Wyniki obliczeń własnych AOTM:

Autorzy BIA wnioskodawcy, przyjmując założenie o uwzględnieniu dynamiki wzrostu populacji docelowej adekwatną do dynamiki zaobserwowanej w pierwszych latach funkcjonowania programu lekowego PAH, wykorzystali dane obejmujące niejednolite okresy. W związku z tym, analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające współczynniki oszacowane na podstawie uśrednionych liczebności pacjentów w jednorocznych okresach. Zgodnie z założeniem przyjętym w analizie, populacja docelowa w pierwszym roku refundacji jest tożsama z populacją wyjściową. Uzyskane w obliczeniach własnych dane wykazały natomiast, że nastąpiło niedoszacowanie liczebności populacji, a co za tym idzie również kosztów w drugim roku refundacji.

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez AOTM można przewidzieć, że wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym wzrosną w pierwszym roku refundacji o 21 802 690 mln PLN (2015 r.), a w drugim roku refundacji o 39 739 656 PLN (2016 r.).

Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o 16 699 933 PLN w pierwszym roku refundacji i o 30 461 915 PLN w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą 33 863 753 PLN w pierwszym roku refundacji oraz 61 696 975 PLN w drugim roku refundacji.



Jak więc wskazują wyniki oszacowań analityków AOTM, w drugim roku refundacji wydatki płatnika publicznego wzrosną względem oszacowań wnioskodawcy o 7,5 mln PLN, tj. o 19%.


## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 46. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"

Ekspert	Opinie dotyczące programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"
	<p>„Konieczne jest ściślejsze niż zaproponowane w ocenianym programie określenie kompetencji i doświadczenia kardiochirurga oceniającego zarówno wiarygodność diagnostyki jaki i - u każdego pacjenta z CTEPH - możliwość leczenia chirurgicznego, które jest leczeniem z wyboru. Jedynie <u>odpowiedzialna</u> dyskwalifikacja od endarterektomii może stanowić kryterium włączenia pacjenta z CTEPH do programu lekowego (...).”</p> <p>„Pragnę zwrócić uwagę na kluczową sprawę odpowiedzialnego kwalifikowania lub dyskwalifikowania pacjenta do leczenia kardiochirurgicznego, które jest leczeniem pierwszego wyboru w CTEPH. W poniżej rekomendacji uwzględniono w kryteriach oceny operacyjności konieczność dokonania jej przez doświadczonego w kwalifikacji do i przeprowadzaniu operacji/endarterektomii płucnej w CTEPH kardiochirurga. Tego wymogu brakuje w ocenianym projekcie programu lekowego. Dodatkowo w programie lekowym dopuszczono przy badaniach kwalifikujących do wyboru 2 z 4 badań obrazowych klatki piersiowej: arteriografię płucną, angiografię tomografii komputerowej, MRI i scyntyografię. Pragnę zwrócić uwagę, że do odpowiedzialnej DYSKWALIFIKACJI pacjenta do endarterektomii niezbędna jest arteriografia płucna. Zapis powinien więc zawierać wymóg arteriografii płucnej dopuszczając następnie wybór co najmniej 1 z trzech pozostałych metod.”</p>
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec *	<p>„Proponuję aby leczeniem objąć oprócz chorych w klasie czynnościowej II i III także pacjentów w klasie czynnościowej IV. Ta grupa chorych była objęta badaniem CHEST (badanie rejestracyjne riociguatu). Chorzy w klasie IV mają bezpośrednie zagrożenie życia a leczenie riociguatem może spowodować powrót do klasy II lub III. Nie znajdują uzasadnienia dla podniesienia granicy ciśnienia tętniczego średniego w tętnicy płucnej przy którym rozpoczyna się leczenie do 30 mmHg. Ogólnie przyjęta definicja pozwala na rozpoznanie CTEPH przy średnim ciśnieniu <math>\geq 25</math> mmHg i taką wartość stosowano przy kwalifikacji pacjentów do badania rejestracyjnego riociguatu. Taka też wartość jest zalecana w ChPL produktu.”</p>
	<p>„Przedstawiony do zaopiniowania program oceniam jako dobry choć mam dwa zastrzeżenia: 1. Program nie uwzględnia pacjentów z najbardziej zaawansowaną postacią choroby, w klasie</p>

	<p>czynnościowej IV. Wynika z tego, że mimo braku dostępnej skutecznej terapii lekarz będzie musiał odmówić podania leku w tej grupie pacjentów. Zwykle pacjenci będący początkowo w klasie IV w wyniku leczenia przechodzą do klasy III lub II. Brak możliwości włączenia leczenia riocyguatem wobec braku refundacji jakichkolwiek innych leków swoistych dla nadciśnienia płucnego u pacjentów w klasie IV wg WHO związany jest bezpośrednio z bardzo złym rokowaniem co do przeżycia.</p> <p>2. Program dopuszcza do leczenia jedynie pacjentów, u których średnie ciśnienie w tętnicy płucnej jest większe niż 30 mmHg podczas gdy definicja nadciśnienia płucnego zakłada 25 mmHg. Do badania rejestracyjnego riocyguatu (CHEST-1) kwalifikowano pacjentów na podstawie wartości <math>\geq 25</math> mmHg co jest ogólnie przyjętym standardem na świecie.</p> <p>Wnioskując: program powinien uwzględniać pacjentów w klasie czynnościowej II-IV jeśli wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosi 25 mmHg lub więcej.”</p>
---	--

\* Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii

[Źródło: opinie ekspertów]

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali, że dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania riocyguatu w analizowanym wskazaniu wyniosą odpowiednio ok. 21,8 mln PLN oraz ok. 32,2 mln PLN w pierwszym i drugim roku analizy (w wariantcie podstawowym).

W poszukiwaniu możliwych źródeł oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Adempas (riocyguat) w omawianym wskazaniu, autorzy AR wnioskodawcy zaproponowali rozwiązanie oparte na założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu finansowania). W analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu.

Wybór leku uwzględnionego w analizie wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji. Wymieniony lek jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie preparatów generycznych tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania (zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej) ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Autorzy AR wnioskodawcy przedstawili dwa scenariusze redukcji kosztów refundacji trastuzumabu. W scenariuszu minimalnym przyjęto, że koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% niższej z kwot przedstawionych w poniższej tabeli (kwota z 2013 r.), a w scenariuszu maksymalnym założono 25% redukcję wyższej z przedstawionych kwot (kwota z 2012 r.). Dodatkowo wykonano korektę uwzględniającą obniżenie ceny zbytu netto preparatu Herceptin obowiązujące od lipca 2014 roku (cena preparatu Herceptin w okresie od maja do lipca 2014 uległa obniżeniu o ok. 0,8%). Wartości przedstawione w poniższej tabeli uwzględniają rzeczona redukcję ceny.

**Tabela 47. Koszty refundacji trastuzumabu oraz redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania**

<b>Koszty refundacji trastuzumabu [PLN]</b>	2012	229 634 352
	2013	228 057 048
<b>Redukcja rocznych kosztów refundacji trastuzumabu [PLN]</b>	Scenariusz minimalny	56 558 148
	Scenariusz maksymalny	56 949 319

Poniższa tabela przedstawia oszczędności możliwe do uzyskania w związku z wprowadzeniem w życie zaproponowanego rozwiązania. Wyniki przedstawiono dla poszczególnych lat w horyzoncie czasowym odpowiadającym horyzontowi czasowemu analizy wpływu na budżet.

**Tabela 48. Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji trastuzumabu a kosztem dodatkowym wynikającym z refundacji preparatu Adempas**

Rok	1. rok refundacji	2. rok refundacji
-----	-------------------	-------------------

Scenariusz podstawowy BIA		
Inkrementalne koszty całkowite [PLN]	21 802 690	32 162 834
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna [PLN]	34 755 458	24 395 314
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna [PLN]	35 146 629	24 786 485
Scenariusz maksymalny BIA		
Inkrementalne koszty całkowite [PLN]	33 863 753	50 016 763
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna [PLN]	22 694 395	6 541 385
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna [PLN]	23 085 566	6 932 556
Scenariusz minimalny BIA		
Inkrementalne koszty całkowite [PLN]	16 699 933	24 665 801
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna [PLN]	39 858 215	31 892 347
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna [PLN]	40 249 386	32 283 518

W analizie racjonalizacyjnej wykazano, że w wyniku realizacji zaproponowanych przez autorów AR rozwiązań na przestrzeni lat 2015-2016 wystąpią oszczędności na poziomie ok. 113 mln PLN. Wynika stąd, że wartość uwolnionych środków przekracza wzrost wydatków płatnika publicznego oszacowany w BIA wnioskodawcy oraz w obliczeniach własnych AOTM.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
ESC (Europa), 2014	Pozytywna	Pozytywna rekomendacja (klasa I poziom dowodów B) zawarta w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), akceptowanych przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Riocyguat rekomendowany jest u pacjentów z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, i pacjentów z CTEPH, którzy zostali uznani za nieoperacyjnych przez zespół specjalistów (zawierający przynajmniej jednego kardiochirurga doświadczonego w kwalifikacji do i przeprowadzaniu operacji/endarterektomii płucnej w CTEPH).

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2014	Pozytywna	Haute Autorite de Sante rekomenduje finansowanie stosowania riocyguatu zgodnie z zaleceniami ChPL Adempas. Wydawanie leku odbywa się na podstawie preskrypcji lekarza.
HC (Kanada), 2014	Pozytywna	Health Canada rekomenduje finansowanie leku Adempas w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III).
CADTH (Kanada), 2014	Pozytywna	The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) rekomenduje finansowanie leku Adempas w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III).
SMC (Szkocja),	Pozytywna z	The Scottish Medicines Consortium (SMC) rekomenduje finansowanie leku Adempas w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z

<b>2014</b>	ograniczeniami	przetrwiałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III). <b>Ograniczenia:</b> - pacjenci u których PDE-5i jest przeciwwskazany, nietolerowany lub nieskuteczny. - lek może być przepisywany tylko przez specjalistów ze szkockiej jednostki zajmującej się leczeniem chorób związanych z płucnymi zaburzeniami naczyniowymi (SPVU, ang. <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i> )
<b>PBAC (Australia), 2014</b>	Pozytywna	<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</b> rekomenduje finansowanie riociguatu (Adempas) w ramach „Sekcji 100” (Programy leków wysokospecjalistycznych) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwiałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do IV).
<b>AWMSG (Walia), 2014</b>	?	Ze względu na niezłożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Adempas (riociguat) niemożliwe jest finansowanie leku u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przetrwiałym/nawrotowym CTEPH z klasą czynnościową WHO II do III celem poprawy wydolności wysiłkowej.
<b>NCPE (Irlandia), 2014</b>	?	W trakcie oceny.

PDE-5i – inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (syldenafil).

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące riociguatu w leczeniu CTEPH – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	ESC, 2014	+			Rekomendowany u pacjentów z przetrwiałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, i pacjentów z CTEPH, którzy zostali uznani za nieoperacyjnych przez zespół specjalistów (zawierający przynajmniej jednego kardiochirurga doświadczonego w kwalifikacji do i przeprowadzaniu operacji/endarterektomii płucnej w CTEPH)
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2014	+			
	Kanada	HC, 2014	+			
		CADTH, 2014	+			
	Szkocja	SMC, 2014		+		- pacjenci u których PDE-5i jest przeciwwskazany, nietolerowany lub nieskuteczny. - lek może być przepisywany tylko przez specjalistów ze szkockiej jednostki zajmującej się leczeniem chorób związanych z płucnymi zaburzeniami naczyniowymi (SPVU, ang. <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i> )
	Australia	PBAC, 2014	+			

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Dawka	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	0,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie

Kraj	Dawka	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
	2 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	2,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	0,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	2 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	2,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
Luksemburg	0,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	2,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
Niemcy	0,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	1,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	2 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
	2,5 mg	Tak	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	0,5 mg	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	1 mg	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	1,5 mg	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	2 mg	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	2,5 mg	Nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	1 mg	Tak	90%	brak ograniczeń	nie
	1,5 mg	Tak	90%	brak ograniczeń	nie
	2 mg	Tak	90%	brak ograniczeń	nie
	2,5 mg	Tak	90%	brak ograniczeń	nie

[Źródło: wnioski refundacyjne – stan na 22/08/2014 r.]



Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Adempas jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany w 100%. W każdym kraju finansowanie leku odbywa się bez ograniczeń. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W żadnym innym kraju niż te wymienione w tabeli powyżej nie jest prowadzona sprzedaż leku Adempas.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita<sup>6</sup>.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania riocyguatu w leczeniu CTEPH

Ekspert	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych
	„Lek został zarejestrowany przez EMA dla tego wskazania (nieoperowalne lub przetrwałe po leczeniu kardiochirurgicznym przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, CTEPH) na podstawie odpowiednio zaplanowanego, prospektywnego badania klinicznego opartego na doborze losowym z zachowaniem wymogów podwójnie ślepej próby. Jest to jak dotychczas jedyny lek, spośród kilku badanych w ciągu ostatnich kilkunastu lat, który spełnił zakładane pierwszorzędowe punkty końcowe i pierwszy który został zarejestrowany dla tego wskazania. Lek zarejestrowany jest jako zwiększający tolerancję wysiłku, jednak zarówno jego molekularny mechanizm działania, jak i podobieństwo rodzaju i skali efektów obserwowanych przy jego stosowaniu u chorych z tętniczym jak i zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym wydaje się przemawiać za spowalnianiem wtórnej do redystrybucji przepływu i zwiększonego naprężenia ścinającego niekorzystnej przebudowy ścian dotychczas drożnych tętniczek płucnych. Jest to ważnym mechanizmem progresji zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego i niewydolności prawej komory. Istotne jest utrzymywanie się korzystnych efektów leczenia także po roku od zakończenia 4 miesięcznego badania randomizowanego (szczególnie ważne w związku z faktem iż - za sprawą wspomnianej postępującej przebudowy łożyska płucnego – nieleczone CTEPH jest chorobą postępującą z bardzo złym rokowaniem).”		„Nie ma istotnych powodów merytorycznych. Przeszkodą mogła by być ewentualna nadmierna cena leku.”
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec *	„Riocyguat powinien być finansowany w proponowanym wskazaniu z uwagi na silne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo oraz brak możliwości leczenia alternatywnego.”	„Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą o złym rokowaniu. Leczeniem z wyboru jest endarterektomia tętnic płucnych. Jednak blisko 40% pacjentów nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego. Wówczas zaleca się włączenie riocyguatu lub rozważenie zabiegu angioplastyki tętnic płucnych. Riocyguat jest jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia nieoperacyjnego lub przetrwałego CTEPH.”	„Nie ma argumentów.”
	„(...) Uważam, że z uwagi na silne dowody naukowe (pozytywne wyniki badania CHEST-2) lekiem z wyboru w grupie chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH jest obecnie riocyguat i powinien on być finansowany w tym wskazaniu.”	„1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą o złym rokowaniu. Jeśli ciśnienie w tętnicy płucnej przekracza 30 mmHg pięcioletnie przeżycie wynosi 50%, a jeśli jest większe niż 50 mmHg to tylko 10% chorych przeżywa 5 lat. 2. Mimo, że leczeniem z wyboru chorych jest endarterektomia tętnic płucnych to 37% pacjentów z tą chorobą nie może być poddanych operacji ze względu na obwodowy charakter zmian niedostępny dla chirurga, współistniejące choroby lub zbyt duże ryzyko operacyjne, tzw. nieoperacyjne CTEPH ( <i>Eur Respir J</i> 2011;124:1973). 3. Stosunkowo duży (17%) odsetek pacjentów z CTEPH po endarterektomii płucnej nadal ma nadciśnienie płucne określane jako przetrwałe CTEPH.”	„Brak argumentów.”

<sup>6</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

		4. Riocyguat (Adempas) jest jedynym lekiem, który w badaniu z randomizacją i z zastosowaniem placebo wykazał skuteczność w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH ( <i>New Engl J Med.</i> 2013;369:319)."	
--	--	---	--

\* Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii

[źródło: opinie ekspertów]

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

#### Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 1 mg; kod EAN: 5908229300336,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 2 mg; kod EAN: 5908229300398,
- Adempas (riocyguat), 42 tabl. powł., 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428

w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III), w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)" wpłynęły do AOTM dnia 22.10.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-4610-16(3)/JOS/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoeconomicznych.

### Problem zdrowotny

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*) wynika między innymi z mechanicznego zamknięcia łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepiny. Najczęściej CTEPH jest odległym powikłaniem zatorowości płucnej (ZP lub PE, ang. *Pulmonary Embolism*), po której nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych. Donoszono, że pomimo leczenia przeciwzakrzepowego resztkowe skrzepiny tętnic płucnych mogą być stwierdzone u około 50% chorych po przebyłym pierwszym epizodzie PE. Z kolei u około 1-2% chorych skrzepiny te mogą istotnie zwężyć naczynia powodując podwyższenie oporu płucnego. Zwężenie tętnic płucnych powoduje redystrybucję przepływu krwi i nadmierny przepływ w naczyniach bez skrzepin. Prowadzi to do postępującego uszkodzenia zdrowych (nieobjętych zatorowością) naczyń i w konsekwencji tętnice ulegają przebudowie z wytworzeniem zmian spłotowatych podobnych do występujących w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Obserwowane podobieństwa między idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PH, ang. *Pulmonary Hypertension*) a CTEPH doprowadziły do próby zastosowania antagonistów receptorów endotelinowych u tych chorych. Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego wyróżnia zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jako grupę 4.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH), kiedyś uważane za rzadkie, obecnie rozpoznaje się nawet u 3,8% chorych, którzy przebyli ostry incydent płucny. Niektóre obserwacje wskazują, że CTEPH może występować jeszcze powszechniej, gdyż u ponad połowy pacjentów rozwija się bez poprzedzających klinicznych epizodów zakrzepowo-zatorowych.

### Alternatywne technologie medyczne

Riocyguat można traktować jako jedyną opcję terapeutyczną dostępną w ocenianym wskazaniu.

### Skuteczność kliniczna

Analiza danych z badania CHEST-1 wykazała większą skuteczność riocyguatu w porównaniu z placebo pod względem:

- poprawy wydolności wysiłkowej ocenionej testem 6-minutowego marszu (MD=45,00; [95%CI: 23,87; 66,13]; p<0,01),
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO (OR=2,80; [95%CI: 1,43; 5,46]; p<0,01),
- zmniejszania ryzyka stabilizacji klasy czynnościowej wg WHO (OR=0,45; [95%CI: 0,25; 0,82]; p<0,01),
- zmniejszania duszności ocenionej 10-stopniową skalą Borga (MD=-1,00; [95%CI: -1,58; -0,42]; p<0,01),

- poprawy jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D (MD=0,14; [95%CI: 0,06; 0,22]; p<0,01) oraz kwestionariuszem LPH (MD=-5,00; [95%CI: -9,93; -0,07]; p=0,05),
- zmniejszania naczyniowego oporu płucnego (MD=-249 dyn\*sec/cm<sup>5</sup>; [95%CI: -320,29; -177,71]; p<0,01),
- zmniejszania ciśnienia w tętnicy płucnej (MD=-4,80 mmHg; [95%CI: -6,71; -2,89]; p<0,01),
- zmniejszania stężenia NT-pro-BNP w osoczu (MD=-444 pg/ml; [95%CI: -843; -45]; p<0,01; analiza autorów badania metodą najmniejszych kwadratów w oparciu o dane indywidualne pacjentów; MD=-367 pg/ml; [95%CI: -797,91; 63,91]; p=0,10; własna analiza danych metodą odwróconej wariancji na danych zagregowanych),
- zmniejszania średniego ciśnienia tętniczego (MD=-8,70 mmHg; [95%CI: -11,93; -5,47]; p<0,01) oraz
- zwiększania rzutu serca (MD=0,83 l/min; [95%CI: 0,54; 1,12]; p<0,01).

### Bezpieczeństwo stosowania

Wg ChPL Adempas większość działań niepożądanych jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ≥10% pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas, były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa riociguatu z badań CHEST-1 (pacjenci z CTEPH) i PATENT-1 (pacjenci z PAH) wykazała **większe ryzyko** wystąpienia podczas stosowania riociguatu:

- zawrotów głowy (OR=1,74; [95%CI: 1,09; 2,78]; p=0,02; 2 badania),
- niestrawności (OR= 2,50; [95%CI: 1,45; 4,33]; p<0,01; 2 badania),
- bólu głowy (OR=1,74; [95%CI: 1,16; 2,62]; p<0,01; 2 badania),
- niedociśnienia (OR=3,37; [95%CI: 1,41; 8,07]; p<0,01; 2 badania)

oraz trend w kierunku większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR=1,59; 95%CI: 0,97; 2,60; p=0,06; 2 badania) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Jednocześnie analiza bezpieczeństwa wykazała **mniejsze ryzyko** wystąpienia u pacjentów przyjmujących riociguat w porównaniu z otrzymującymi placebo:

- uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej (OR=0,34; [95%CI: 0,14; 0,82]; p=0,02; 1 badanie),
- kaszlu (OR=0,33; [95%CI: 0,19; 0,59]; p<0,01; 2 badania),
- duszności (OR=0,44; [95%CI: 0,25; 0,76]; p<0,01; 2 badania)
- zmęczenia (OR=0,33; [95%CI: 0,12; 0,94]; p=0,04; 1 badanie).

Zgodnie z informacją ze strony EMA dla Adempasu (riociguat) funkcjonuje plan zarządzania ryzykiem (*Risk Management Plan*, RMP). Dla oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania riociguatu w rzeczywistej praktyce klinicznej prowadzony jest rejestr – **EXPosurE Registry RiociguaT (EXPERT)** – ostateczny raport jest spodziewany na początku 2019 r.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Na podstawie obliczeń Agencji można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR dla porównania riociguatu z terapią standardową, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ wynosi **388 151,50 PLN**, natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) **388 245,35 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla proggu aktualnego na dzień przekazywania AWA:

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na brak alternatywnej technologii medycznej refundowanej we wnioskowanym wskazaniu.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Adempas wynosi **1 269,58 PLN** z perspektywy NFZ oraz **1 268,28 PLN** z perspektywy poszerzonej (dla każdego wnioskowanego opakowania).

Wyniki analizy wrażliwości:

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie założenia o braku wpływu riociguatu na ryzyko zgonu. Przyjęcie takiej samej wartości ryzyka zgonu dla obu porównywanych interwencji powodowało wzrost współczynnika ICUR o ok. 100%.

Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego ma niewielki wpływ na wyniki analizy – wzrost ICUR o ok. 1,7%. Dalsze skracanie horyzontu czasowego wiąże się z dalszym wzrostem współczynnika ICUR (10-letni horyzont – wzrost ICUR o ok. 35%; 5-letni horyzont – wzrost ICUR o ok. 141%).

Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji leczonej terapią standardową na podstawie publikacji Lewczuk 2001 skutkuje obniżeniem wartości ICUR o ok. 9,7%. Dalsze zwiększanie prawdopodobieństwa zgonu powoduje zmniejszanie się wartości ICUR.



Zmiany zestawów użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia powodowały zmiany w wartości ICUR w zakresie od ok. – 11% do około + 6,5%.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leków Adempas w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne wyniosą **21 802 690 PLN** w pierwszym roku refundacji (2015 r.), a w kolejnym roku – 2016, wzrosną do poziomu **32 162 834 PLN**.

Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o **16 699 933 PLN** w pierwszym roku refundacji i o **24 665 801 PLN** w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą **33 863 753 PLN** w pierwszym roku refundacji oraz **50 016 763 PLN** w drugim roku refundacji.

Autorzy BIA wnioskodawcy, przyjmując założenie o uwzględnieniu dynamiki wzrostu populacji docelowej adekwatną do dynamiki zaobserwowanej w pierwszych latach funkcjonowania programu lekowego PAH, wykorzystali dane obejmujące niejednolite okresy. W związku z tym, analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające współczynniki oszacowane na podstawie uśrednionych liczebności pacjentów w jednorocznych okresach. Zgodnie z założeniem przyjętym w analizie, populacja docelowa w pierwszym roku refundacji jest tożsama z populacją wyjściową. Uzyskane w obliczeniach własnych dane wykazały natomiast, że nastąpiło niedoszacowanie liczebności populacji, a co za tym idzie również kosztów w drugim roku refundacji.

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez AOTM można przewidzieć, że wydatki płatnika publicznego w wariantcie podstawowym wzrosną w pierwszym roku refundacji o **21 802 690 PLN** (2015 r.), a w drugim roku refundacji o **39 739 656 PLN** (2016 r.). Jak więc wskazują wyniki oszacowań analityków AOTM, **w drugim roku refundacji wydatki płatnika publicznego wzrosną względem oszacowań wnioskodawcy o 7,5 mln PLN, tj. o 19%.**

Na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym stwierdzono, że wydatki płatnika publicznego związane z włączeniem produktów leczniczych Adempas do refundacji wzrosną o **16 699 933 PLN** w pierwszym roku refundacji i o **30 461 915 PLN** w drugim roku. Przyjmując natomiast założenia uwzględnione w scenariuszu maksymalnym, wydatki inkrementalne wyniosą **33 863 753 PLN** w pierwszym roku refundacji oraz **61 696 975 PLN** w drugim roku refundacji.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz Rozdz. 7.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania leku Adempas we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono jedynie wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2014 r., które rekomendowały stosowanie riociguatu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Pozostałe rekomendacje zostały wydane w okresie sprzed rejestracji riociguatu.

Odnaleziono także 5 rekomendacji z 2014 r. odnoszących się do finansowania ze środków publicznych substancji riociguat w przedmiotowym wskazaniu (szkocka SMC, kanadyjskie CADTH i HC [Health Canada], francuski HAS i australijski PBAC). Wszystkie rekomendacje są pozytywne, z czego jedna (SMC) z ograniczeniami. Scottish Medicines Consortium ogranicza finansowanie riociguatu do pacjentów, u których podanie inhibitora PDE-5 (m.in. sildenafil) jest przeciwwskazane, nietolerowane lub nieskuteczne. W rekomendacji zaznaczone jest także, że produkt leczniczy Adempas może być przepisywany tylko przez specjalistów ze szkockiej jednostki zajmującej się leczeniem chorób związanych z płucnymi zaburzeniami naczyniowymi (SPVU).

## 13. Źródła

### Analiza kliniczna, problem zdrowotny

- BENEFIT** Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. Journal of the American College of Cardiology 2008;52:2127-2134.  
Faza przedłużona badania Jais 2008 (BENEFIT) – BENEFIT OL. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00319111?term=bosentan&rank=1> [dostęp 05.12.2014 r.]
- Bonderman 2007** Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation, 2007; 115: 2153–2158.
- Bresser 2004** Bresser P, Fedullo PF, Auger WR. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J, 2004; 23: 595–560.
- CHEST-1 / Ghofrani 2013a** Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-329.  
Suplement do badania Ghofrani 2013 (CHEST-1). [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209657/suppl\\_file/nejmoa1209657\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209657/suppl_file/nejmoa1209657_appendix.pdf) [dostęp 05.12.2014 r.]
- Ghofrani 2003** Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med, 2003; 167: 1139–1141.
- Hoeper 2005** Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest, 2005; 128: 2363–2367.
- Jais 2008** Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol, 2008; 52: 2127–2134.
- Lewczuk 2001** Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. i wsp. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. Chest 2001; 119 818-823.
- McKenna 2006** McKenna SP, Doughty N, Meads DM, et al. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPBOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. Qual Life Res 2006;15:103-115.
- PATENT-1 / Ghofrani 2013b** Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:330-340.  
Suplement do badania PATENT-1. [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209655/suppl\\_file/nejmoa1209655\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209655/suppl_file/nejmoa1209655_appendix.pdf) [dostęp 05.12.2014 r.]
- Pengo 2004** Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. i wsp. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2257–2264.
- Riedel 1982** Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81: 151-158.
- Wielka Interna** Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drożdż J. Wielka interna - kardiologia z elementami angiologii (Część 2). Wyd 1. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2010:461-72.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AHA 2011** Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et. al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From American Heart Association. Circ 2011;123:1788-1830.  
<http://circ.ahajournals.org/content/123/16/1788.full>
- AWMSG 2014** riociguat (Adempas®). Reference No. 1608  
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1608>
- CADTH 2014** CDEC FINAL RECOMMENDATION. RIOCIGUAT (Adempas — Bayer HealthCare). Indication: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.  
[http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0353\\_complete\\_Adempas\\_Jul-21-14.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/SR0353_complete_Adempas_Jul-21-14.pdf)

- CCC 2011** Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, Hoepfer MM, Kramm T, Krüger U, Langer F, Rosenkranz S, Schäfers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Wahlers T, Worth H, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol.* 2011 Dec;154 Suppl 1:S54-60.  
[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5273\(11\)70493-4](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5273(11)70493-4)
- CTS 2010** Mehta S, et al. for the Canadian Thoracic Society Pulmonary Vascular Disease – CTEPH CPG Development Committee, and the Canadian Thoracic Society Canadian Respiratory Guidelines Committee. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2010 Nov-Dec; 17(6): 301–334.
- ESC 2009** Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego 2009.  
[http://www.ptkardio.pl/Wytyczne\\_dotyczace\\_rozpoznawania\\_i\\_leczenia\\_nadcisnienia\\_plucnego\\_2009-280](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_nadcisnienia_plucnego_2009-280)
- ESC 2014** 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC).  
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/28/eurheartj.ehu283.long>
- HAS 2014** ADEMPAS 23072014 AVIS CT13594  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1761611/fr/adempas?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761611/fr/adempas?xtmc=&xtcr=1)
- HC 2014** Summary Basis of Decision (SBD) for ADEMPAS  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2013\\_adempas\\_162761-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2013_adempas_162761-eng.php)
- NCPE 2014** <http://www.ncpe.ie/drugs/riociguat-adempas/>
- PBAC 2014** Riociguat, 500 microgram tablet, 42 and 84, 1 mg tablet, 42 and 84, 1.5 mg tablet, 42 and 84, 2 mg tablet, 42 and 84, and 2.5 mg tablet, 42 and 84, Adempas® - March 2014  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/riociguat-psd-03-2014>
- SMC 2014** riociguat (Adempas)  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1001\\_14\\_riociguat\\_Adempas/riociguat\\_Ade mpas](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1001_14_riociguat_Adempas/riociguat_Ade mpas)

### **Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet**

- Cabrol 2007** Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* Apr 2007;26(4):357-362
- Condliffe 2008** Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* May 15 2008;177(10):1122-1127
- Freed 2011** Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* Feb 2011;141(2):383-387
- Hughes 2006** Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur. Respir. J.* Jul 2006;28(1):138-143
- Kadambi 2014** Kadambi A, Chapman R, Quon P, Brand S, Sikirica M, Joish VN. Cost-effectiveness of riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189:A1872
- Keogh 2007** Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Feb;26(2):181-7
- Kirsch 2000** Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease. *Health Econ.* 2000 Mar;9(2):149-58
- Marini 2011** Marini C, Formichi B, Bauleo C, et al. Improved survival in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med.* May 8 2011
- NAPH** National Audit of Pulmonary Hypertension 2013. Report for the audit period 2012. Źródło: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf>
- PTK 2013** [http://www.ptkardio.pl/Leczenie\\_tetniczego\\_nadcisnienia\\_plucnego\\_w\\_Polsce\\_AD\\_2013-2052](http://www.ptkardio.pl/Leczenie_tetniczego_nadcisnienia_plucnego_w_Polsce_AD_2013-2052)
- PTK 2014** [http://www.ptkardio.pl/Leczenie\\_tetniczego\\_nadcisnienia\\_plucnego\\_w\\_Polsce\\_AD\\_2014-2270](http://www.ptkardio.pl/Leczenie_tetniczego_nadcisnienia_plucnego_w_Polsce_AD_2014-2270)
- Saouti 2009** Saouti N, de Man F, Westerhof N, et al. Predictors of mortality in inoperable chronic thromboembolic

---

	pulmonary hypertension. <i>Respir. Med.</i> Jul 2009;103(7):1013-1019
<b>Scholzel 2012</b>	Scholzel BE, Post MC, Thijs Plokker HW, Snijder RJ. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Lung.</i> Apr 2012;190(2):161-167
<b>Seyfarth 2010</b>	Seyfarth HJ, Halank M, Wilkens H, et al. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. <i>Clin Res Cardiol.</i> Sep 2010;99(9):553-556
<b>Skoro-Sajer 2007</b>	Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>J Thromb Haemost.</i> Mar 2007;5(3):483-489
<b>Suntharalingam 2007</b>	Suntharalingam J, Goldsmith K, Toshner M, et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Respir. Med.</i> Nov 2007;101(11):2254-2262
<b>Treacy 2010</b>	Treacy C, Page, K, Mackenzie Ross, R, Hagan, G, Pepke-Zaba, J, Jenkins, D. 5 year survival of patients with distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension; comparison of treated patients with distal disease and residual disease post pulmonary endarterectomy. <i>European Respiratory Society.</i> 2010:E3888

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego „Riociguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza kliniczna „Riociguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna „Riociguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet „Riociguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.;
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna „Riociguat (Adempas®) w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym”, [redacted], HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2014 r.