



**riocyguat, treprostynil
stosowany zamiennie/łącznie
w ramach programu lekowego B.74
„Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego
nadciśnienia płucnego (CTEPH)
(ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”
we wskazaniach:
odmiennych niż wskazane w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4221.53.2022

Data ukończenia: 17.02.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH) 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. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

6MWT	test 6-minutowego chodu (ang. 6 minute walk test)
AEPC	The Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
BNP-PL	Polski Rejestr Nadciśnienia Płucnego
BPA	BPA balonowa angioplastyka tętnic płucnych (ang. balloon pulmonary angioplasty)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. Confidence interval)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension)
CTPA	tomografia komputerowa angiografia płucna (ang. computed tomography pulmonary angiography)
DLCO	badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity for carbon monoxide)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERA	antagoniści receptora endoteliny
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FC	klasa czynnościowa (ang. functional class)
HRCT	tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (ang. high-resolution computed tomography)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IS	istotność statystyczna
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301)
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure)
MRA	angiografia rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance angiography)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOAC	nowe doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (ang. novel oral anticoagulants)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension)
PDE5is	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PE	zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism)
PEA	endarterektomia płucna (ang. pulmonary endarterectomy)

PH	nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension)
PL	program lekowy
PLC	placebo
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PPL	projekt programu lekowego
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. pulmonary vascular resistance)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RIOC	riocyguat
RTG	badanie radiologiczne (ang. radioisotope thermoelectric generator)
skan V/Q	skan wentylacyjno-perfuzyjny (ang. ventilation–perfusion scan)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555)
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	treprostynil
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2022 r. poz. 2561)
VQ	scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	7
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Problem zdrowotny.....	13
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	16
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	21
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	21
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	24
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	26
5. Opinie ekspertów klinicznych	27
6. Rekomendacje kliniczne	32
7. Wskazanie dowodów naukowych	40
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	40
7.2. Opis badań włączonych do analizy	41
7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	42
7.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
7.3.2. Komentarz do analizy klinicznej.....	44
7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	47
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	49
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	49
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	49
9. Kluczowe informacje i wnioski	51
10. Źródła.....	61
11. Załączniki.....	63
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji (RIOC+CTEPH+RCT lub PS).....	63
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji (TRE+CTEPH aktualizacja)	65
11.3. Strategie wyszukiwania publikacji (RIOC+IV WHO/NYHA+CTEPH)	66
11.4. Strategie wyszukiwania publikacji (RIOC+TRE+CTEPH)	67
11.5. Wykaz leków zawierających substancje czynne riocyguat lub treprostynil finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	70

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

01.12.2022
PLR.4506.35.2.2022.KK(EZD)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Stosowanie zamienne/łączne riocyguatu i treprostynilu w ramach programu lekowego B.74. – „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)” w odmiennych niż wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) klasach czynnościowych, tj.:

- Riocyguat:
 - klasa czynnościowa IV w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii treprostynilem.
- Treprostynil:
 - klasa czynnościowa II i nietolerowane leczenie riocyguatem stosowanym w leczeniu początkowym.
- Terapia skojarzona treprostynilem i riocyguatem:
 - klasa czynnościowa IV według NYHA/WHO lub
 - klasa II i niewystarczająco skuteczne leczenie riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

- riocyguat,
- treprostynil,
- terapia skojarzona treprostynilem i riocyguatem.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Riocyguat:
 - klasa czynnościowa IV w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii treprostynilem.
- Treprostynil:
 - klasa czynnościowa II i nietolerowane leczenie riocyguatem stosowanym w leczeniu początkowym.
- Terapia skojarzona treprostynilem i riocyguatem:
 - klasa czynnościowa IV według NYHA/WHO lub
 - klasa II i niewystarczająco skuteczne leczenie riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 40 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.), pismem z dnia 30.11.2022 r. znak PLR.4506.35.2.2022.KK(EZD) (data wpływu do AOTMiT: 01.12.2022 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- riocyguat,
- treprostynil

w ramach programu lekowego B.74. – „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)” w zakresie wskazania do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- Riocyguat:
 - klasa czynnościowa IV w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii treprostynilem.
- Treprostynil:
 - klasa czynnościowa II i nietolerowane leczenie riocyguatem stosowanym w leczeniu początkowym.
- Terapia skojarzona treprostynilem i riocyguatem:
 - klasa czynnościowa IV według NYHA/WHO lub
 - klasa II i niewystarczająco skuteczne leczenie riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.

Jednocześnie, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm., pismem znak PLR.4506.35.2.2022.KK(EZD) (data wpływu do AOTMiT: 01.12.2022 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.74. – „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”

oraz wpływu proponowanych zmian na obciążenie budżetu płatnika publicznego.

Ocena powyższych zmian zostanie przeprowadzona w oddzielnym raporcie (OT.4220.39.2022).

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono propozycje zmiany *off-label* zapisów do programu lekowego B.74 „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)” W tabeli przekreślenie oznacza usunięcie zapisu, a pogrubiona czcionka – dodanie zapisu. Pozostałe zmiany dotyczące przedmiotowego programu lekowego B.74. zostały ocenione w raporcie OT.4220.39.2022.

Tabela 1. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B.74 „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”

Lp.	Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego	Komentarz Agencji
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy			
1	1. Kryteria kwalifikacji (...) 4) klasa czynnościowa: od II do III według WHO,	1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Kryteria ogólne (...)	Zmiana porządkująca względem zmian nr 2 podpunkt a) oraz nr 5.

	5) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	4) klasa czynnościowa: od II do III według WHO; 5) 4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	
2	Brak zapisu.	1. Kryteria kwalifikacji (...) 1.2. Kryteria szczegółowe 1.2.1 Monoterapia riocyguatem a) klasa czynnościowa II do III według NYHA/WHO b) Klasa czynnościowa IV w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii treprostynilem	Podpunkt a) zmiana porządkująca/formalna. Podpunkt b) zmiana off-label, ocena w niniejszym raporcie
3	Brak zapisu.	1. Kryteria kwalifikacji (...) 1.2. Kryteria szczegółowe (...) 1.2.2 Monoterapia treprostynilem a) klasa czynnościowa IV i przeciwwskazania do dołączenia riociguatu w ramach terapii skojarzonej lub b) klasa czynnościowa II lub III i nietolerowane leczenie riociguatem stosowanym w leczeniu początkowym.	Podpunkt a) ocena w raporcie OT.4220.39.2022. Podpunkt b) klasa czynnościowa II: zmiana off-label, ocena w niniejszym raporcie; klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
4	Brak zapisu.	1. Kryteria kwalifikacji (...) 1.2. Kryteria szczegółowe (...) 1.2.3 Terapia skojarzona treprostynilem i riociguatem a) klasa czynnościowa IV według NYHA/WHO lub b) klasa II i III i niewystarczająco skuteczne leczenie riociguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.	Podpunkt a) zmiana off-label, ocena w niniejszym raporcie. Podpunkt b) klasa czynnościowa II: zmiana off-label, ocena w niniejszym raporcie; klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
5	Brak zapisu.	1. Kryteria kwalifikacji (...) 1.2. Kryteria szczegółowe (...) Ogólne i szczegółowe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
6	2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia riocyguatem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu	2-3. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia riocyguatem dostępnymi schematami w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
7	3. Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do włączania do programu Wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (...) 9) brak skuteczności leczenia – jako kryterium wyłączenia.	3-4. Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do włączania do programu Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do terapii podlegają ocenie lekarza prowadzącego i powinny być dostosowane do indywidualnego profilu pacjenta. 4.1. Leczenie riociguatem Wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (...) 9) brak skuteczności leczenia – jako kryterium wyłączenia.	Punkt 4. Ocena w raporcie OT.4220.39.2022. Podpunkt 4.1. zmiana porządkująca w wyniku zmiany nr 4.
8	Brak zapisu	4.2. Leczenia treprostynilem	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.

		<ol style="list-style-type: none"> 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Choroba zarostowa żył płucnych; 3) Ciężka niewyrównana lewokomorowa niewydolność serca; 4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali ChildaPugha); 5) Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, uszkodzenie przewodu pokarmowego lub inny rodzaj krwawienia z przewodu pokarmowego; 6) Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym; 7) Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna dławica piersiowa; 8) Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; 9) Ciężkie arytmie; 10) Epizody naczyniowo-mózgowe (np. przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu) w ciągu ostatnich trzech miesięcy; <p>Jednoczesne podawanie z innymi prostanoidami.</p>	
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie			
9	Schemat dawkowania riocyguatu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.	1. Dawkowanie riocyguatu Schemat dawkowania riocyguatu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
10	Brak zapisu	2. Dawkowanie treprostynilu 2.1 Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od: a) stanu pacjenta; b) odpowiedzi na leczenie; c) tolerancji leczenia.	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
11	Brak zapisu	2. Dawkowanie treprostynilu (...) 2.2 Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
12	Brak zapisu	2. Dawkowanie treprostynilu (...) 2.3 Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w ChPL.	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu			
13	1. Badania przy kwalifikacji 1) Badania nieinwazyjne: a) ocena klasy czynnościowej według NYHA, (...) 2. Monitorowanie leczenia (...)	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia początkowego 1) Badania nieinwazyjne: 1. ocena klasy czynnościowej według NYHA/WHO, (...)	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.

	1) Badania nieinwazyjne: a) ocena klasy czynnościowej według NYHA, (...)	2. Monitorowanie leczenia (...) 1) Badania nieinwazyjne: a) ocena klasy czynnościowej według NYHA/WHO, (...)	
14	1. Badania przy kwalifikacji (...) 3) Badania obrazowe: a) (...) oraz jedno z trzech niżej wymienionych badań; a) (...) b) (...) c) (...) W przypadku uczulenia na barwnik stosowany w arteriografii (...)	1. Badania przy kwalifikacji (...) 3) Badania obrazowe: a) (...) oraz jedno z trzech niżej wymienionych badań; a) b) (...) b) c) (...) e) d) (...) W przypadku uczulenia na barwnik kontrast stosowany w arteriografii (...)	Zmiana porządkująca, polegająca na kontynuacji numerowania podpunktów z punktu 3) oraz zmiana formalna polegająca na użyciu określenia „kontrast” zamiast określenia „barwnik” w opisie badań obrazowych stosowanych przy kwalifikacji do leczenia początkowego w programie.
15	2. Monitorowanie leczenia W okresie dostosowywania dawki wizyty kontrolne odbywają się co 2 tygodnie +/- 2 dni. W uzasadnionych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie wizyty dostosowującej dawkę przez lekarza (...)	2. Monitorowanie leczenia W okresie dostosowywania dawki riocyguatu wizyty kontrolne odbywają się co do zasady co 2 tygodnie +/- 2 dni. W uzasadnionych przypadkach możliwe są kilkudniowe odstępstwa jak również możliwe jest przeprowadzenie wizyty dostosowującej dawkę przez lekarza (...)	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
16	3. Monitorowanie leczenia (...) 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. (...)	3. Monitorowanie leczenia (...) Do monitorowania leczenia można wykorzystać również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w innych sytuacjach np. w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. (...)	Zmiana formalna, polegająca na dodaniu wyrażenia w celu podkreślenia możliwości wykorzystania badań do monitorowania leczenia w innych sytuacjach niż rutynowa kontrola.
17	2. Monitorowanie leczenia (...) 2) Badania inwazyjne: Cewnikowanie prawego serca (...) - na podstawie decyzji lekarza (...) - dla celów kwalifikacji do plastyki naczyń płucnych, eskalacji farmakoterapii lub przeszczepu płuc, jeśli terapia taka jest rozważana i możliwa.	2. Monitorowanie leczenia (...) 2) Badania inwazyjne: Cewnikowanie prawego serca (...) a) –na podstawie decyzji lekarza (...) b) –dla celów kwalifikacji do plastyki naczyń płucnych, eskalacji farmakoterapii (dołączenie treprostynilu do riocyguatu lub zamiana riocyguatu na treprostynil) lub przeszczepu płuc, jeśli terapia taka jest rozważana i możliwa.	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
18	Brak zapisu	2. Monitorowanie leczenia (...) 2) Badania inwazyjne: (...) Modyfikacje terapii związane z nietolerancją któregoś z leków nie wymagają powtarzania badań kwalifikacyjnych.	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
19	Brak zapisu	2. Monitorowanie leczenia (...)	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.

		2) Badania inwazyjne: (...) Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Komentarz do proponowanych zmian

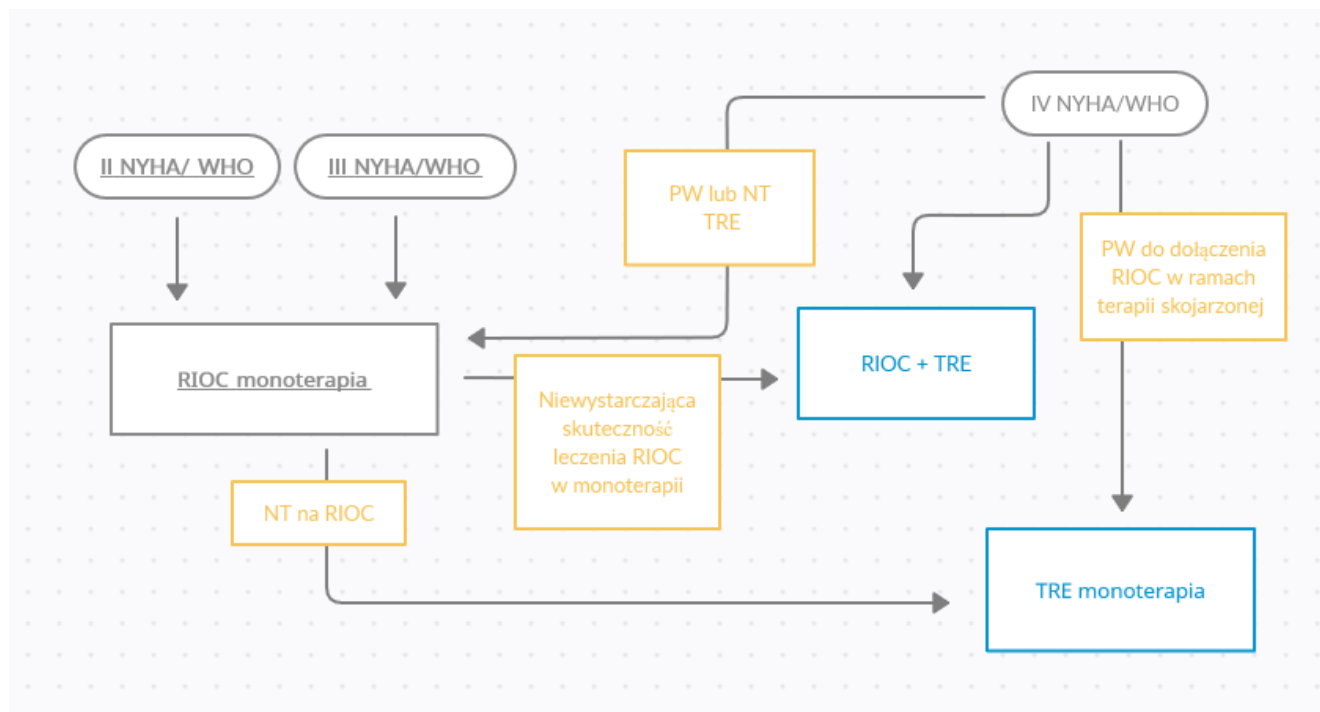
Do projektu programu lekowego przekazanego Agencji wraz ze Zleceniem MZ nie przypisano numeru programu właściwego dla obecnie funkcjonującego programu lekowego dot. leczenia pacjentów z CTEPH. Należy formalnie zaznaczyć, że treść projektu programu rozszerza zakres refundowanych opcji terapeutycznych u pacjentów z CTEPH leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.74 „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Proponowane rozszerzenie dotyczy objęcia refundacją treprostynilu (TRE) u pacjentów z IV klasą czynnościową wg NYHA/WHO oraz wprowadza możliwość leczenia pacjentów z II/III klasą czynnościową wg NYHA/WHO kolejną linią leczenia po niepowodzeniu/nietolerancji zastosowania riocyguatu (RIOC) w monoterapii.

Zgodnie z zapisami programu, pacjenci z IV klasą czynnościową wg NYHA/WHO byłoby docelowo leczeni schematem RIOC+TRE; w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji na terapię TRE, pacjenci otrzymywaliby RIOC w monoterapii; natomiast w przypadku przeciwwskazań do dołączenia RIOC w ramach terapii skojarzonej (RIOC+TRE) pacjenci otrzymywaliby TRE w monoterapii.

Możliwość leczenia pacjentów z II/III klasą czynnościową wg NYHA/WHO kolejną linią leczenia po niepowodzeniu zastosowania RIOC w monoterapii obejmuje terapię skojarzoną RIOC +TRE, w przypadku niewystarczającej skuteczności RIOC w monoterapii stosowanego w leczeniu początkowym oraz monoterapię TRE, gdy nietolerowane jest leczenie RIOC stosowanym w leczeniu początkowym.

Szczegóły przedstawiono na schemacie poniżej. Podkreśleniem zaznaczono schemat leczenia w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.74.



Rycina 1. Schemat leczenia pacjentów z CTEPH zgodnie z propozycją zmian w programie

NT – nietolerancja; NYHA/WHO - klasa czynnościowa według NYHA/WHO; PW – przeciwwskazania; RIOC – riocyguat; TRE - treprostynil
Podkreśleniem zaznaczono schemat leczenia w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.74

Schemat stworzony przy pomocy kreatora <https://creately.com/pl/home/>

Zapisy proponowanego programu, definiują wskazanie dla treprostynil, które jest szersze niż wskazanie rejestracyjne leku Trepulmix. ChPL Trepulmix stanowi, iż treprostynil w leczeniu CTEPH powinien być stosowany u pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej według WHO. Natomiast zapisy projektu programu umożliwiają leczenie pacjentów w II klasie czynnościowej według NYHA/WHO terapią skojarzoną RIOCI + TRE, u których odnotowano niewystarczająco skuteczne leczenie RIOCI stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym oraz projekt programu wprowadza możliwość leczenia pacjentów w II klasie czynnościowej według NYHA/WHO monoterapią TRE, w przypadku nietolerancji na RIOCI stosowanym w leczeniu początkowym.

Proponowany program rozszerza także wskazania refundacyjne dla RIOCI poza wskazania rejestracyjne zawarte w ChPL Adempas. ChPL Adempas stanowi, że RIOCI w leczeniu CTEPH powinien być stosowany u pacjentów w II lub III klasie czynnościowej według WHO. Natomiast zapisy proponowanego programu umożliwiają leczenie pacjentów w IV klasie w ramach terapii skojarzonej RIOCI+TRE oraz w ramach monoterapii, u pacjentów, u których występują przeciwwskazania lub nietolerancja na monoterapię TRE.

Biorąc pod uwagę powyższe, zgodnie z treścią propozycji zmian w programie lekowym, RIOCI u pacjentów w klasie czynnościowej IV według NYHA/WHO oraz TRE u pacjentów w II klasie czynnościowej według NYHA/WHO będzie stosowany w trybie *off label* (ocena w niniejszym raporcie) ¹.

¹ W ramach prac and raportami (OT.4220.39.2022 i OT.4221.53.2022) przyjęto, iż w przypadku zmian w programie, do których odpowiednie ChPL nie odnoszą się, to uznawano, że jest to zmiana on label (zgodna z ChPL). Natomiast w przypadku zmian, które stoją wprost w sprzeczności z zapisami odpowiednich ChPL, to uznawano, że jest to zmiana off label.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) to czwarta grupa nadciśnienia płucnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization):

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego (zmodyfikowana przez ESC w 2015 r.)

Grupa	Opis
grupa 1	tętnicze nadciśnienie płucne: <ul style="list-style-type: none"> • idiopatyczne • dziedziczne • wywołane przez leki lub toksyny • związane z: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorobami tkanki łącznej ○ zakażeniem HIV ○ nadciśnieniem wrotnym ○ przeciekiem między krążeniem systemowym i płucnym ○ schistosomozą
grupa 1'	zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna
grupa 1''	przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
grupa 2	nadciśnienie płucne spowodowane chorobami lewej części serca: <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenie czynności skurczowej lub rozkurczowej lewej komory • wady zastawkowe • wrodzone/nabyte zawężanie drogi napływu/odpływu lewej komory lub kardiomiopatia wrodzona • wrodzone/nabyte zwężenie żył płucnych
grupa 3	nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii: <ul style="list-style-type: none"> • POChP • śródmiąższowe choroby płuc • inne choroby płuc • zaburzenia oddychania w czasie snu • przebywanie na dużych wysokościach • anomalie rozwojowe
grupa 4	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
grupa 5	nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach: <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia hematologiczne [przewlekła niedokrwistość hemolityczna, nowotwory mieloproliferacyjne, stan po splenektomii] • choroby układowe [sarkoidoza, histiocytoza z komórek Langerhansa, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza] • choroby metaboliczne [glikogenozy, choroba Gauchera, choroby tarczycy] • nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc • włókniejące zapalenie śródpiersia • przewlekła niewydolność nerek leczona lub nieleczona hemodializą • segmentalne nadciśnienie płucne

Skróty: ESC – European Society of Cardiology, POChP – Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne definiuje się jako przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne (średnie ciśnienie płucne podczas cewnikowania prawego serca wynoszące ≥ 25 mm Hg przy ciśnieniu zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mm Hg w spoczynku) u chorych z ubytkami perfuzji w scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej oraz cechami przewlekłej choroby zatorowo-zakrzepowej w wielorządowej tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym lub konwencjonalnej arteriografii płucnej u chorego poddanego trwającej co najmniej 3 miesiące, skutecznej antykoagulacji.

W amerykańskiej klasyfikacji ICD-10 2022 (baza ICD10Data.com) przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne posiada kod I27.24. Według klasyfikacji ICD-10 WHO z 2016 r. CTEPH nie ma przypisanej jednorodnej jednostki klinicznej ani patologicznej, ale w wielu źródłach przypisuje się mu jeden z poniższych kodów: I26 – zatorowość płucna, I27 – inne zespoły sercowo-płucne; I27.0 – pierwotne nadciśnienie płucne.

Przy rozpoznaniu, jaki i podczas obserwacji stosuje się także klasyfikację czynnościową według WHO, czyli Światowej Organizacji Zdrowia, przydatną w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych. Klasa czynnościowa według WHO lub klasa czynnościowa według NYHA, czyli New York Heart Association, określa w jaki sposób choroba ogranicza aktywność fizyczną danego pacjenta. Charakterystykę poszczególnych klas czynnościowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Klasy czynnościowe NYHA/WHO

Klasa	Opis
I	<ul style="list-style-type: none"> chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedmordeniowego
II	<ul style="list-style-type: none"> chory z niewie kim ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale zwykła aktywność prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedmordeniowego
III	<ul style="list-style-type: none"> chory z umiarkowanym ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale aktywność mniejsza od normalnej prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedmordeniowego
IV	<ul style="list-style-type: none"> chory nie jest w stanie wykonać jakiegokolwiek wysiłku fizycznego i może mieć w spoczynku objawy niewydolności prawej komory; duszność i zmęczenie mogą występować w spoczynku i każda aktywność fizyczna je nasila

Epidemiologia

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, aczkolwiek trudno jest uzyskać dokładne dane na temat zachorowalności na CTEPH w populacji ogólnej ze względu na brak specyficznych objawów, błędne rozpoznanie z uwagi na złożoność diagnostyczną CTEPH oraz dużą liczbę podejrzeń, w których CTEPH pozostaje nierozpoznany. Według różnych źródeł roczna zapadalność w populacji ogólnej wynosi 3–30 przypadków/mln mieszkańców.

Informacje dotyczące częstości występowania CTEPH po ostrej zatorowości płucnej są również zmienne i wahają się według różnych źródeł od 0,1% do 9,1%. Przyczyną rozpiętości wartości jest zafałszowanie związane z różną częstością kierowania chorych po ostrej PE na badanie mające wykryć CTEPH, brakiem wczesnych objawów i trudnością w różnicowaniu prawdziwie ostrej PE z epizodem ostrej PE nałożonej na wcześniej istniejące CTEPH.

Wśród chorych na CTEPH 40–50% nigdy nie przeżyło epizodu PE czy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). Średni wiek w chwili postawienia diagnozy to 63 lata; choroba ta dotyczy w jednakowym stopniu obu płci.

Dostępne są także dane z wieloośrodkowego krajowego Polskiego Rejestru Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL), w którym uwzględniano dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym CTEPH. Częstość występowania CTEPH wynosiła 16,4 przypadków/mln dorosłych, w tym 15,5/mln kobiet i 17,3/mln mężczyzn, natomiast zapadalność oszacowano na 3,96 nowych pacjentów z CTEPH/mln rocznie.

Etiologia i patogeneza

Dokładna patogeneza CTEPH pozostaje niejasna, jednak wiele źródeł podaje, że istotą choroby jest niecałkowite rozpuszczenie skrzeplin pozostających w tętnicach płucnych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE), które z upływem czasu ulegają organizacji, prowadząc do zwężenia światła naczyń w obrębie łożyska płucnego i powstania nadciśnienia płucnego. Zmiany pierwotnie obejmują tylko te tętnice, w których doszło do organizacji skrzeplin, jednak z biegiem czasu, wskutek zwiększonego przepływu przez pierwotnie niezajęte naczynia, może dochodzić do wtórnego przerostu ścian i upośledzonego przepływu również przez te naczynia.

CTEPH jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem u osób, które przeżyły ostrą PE. Uważa się, że u większości pacjentów do rozwoju CTEPH przyczynia się kilka dodatkowych czynników, w tym występowanie nawracającej lub nieprovokowanej (idiopatycznej) zatorowości płucnej. Niektóre stany nadkrzepliwości, w tym obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i podwyższony poziom czynnika VIII są częstsze u pacjentów z CTEPH, z częstością odpowiednio 20% i 41%. Natomiast poziomy antytrombiny III, białka C, białka S lub czynnika V Leiden nie różnią się w populacji ogólnej i u pacjentów z CTEPH.

Inne czynniki ryzyka (oprócz klasycznych czynników ryzyka PE) obejmują przebytą splenektomię, grupę krwi inną niż 0, obecność zastawek komorowo-przedsionkowych (stosowanych w leczeniu wodogłowia), przewlekłe stany zapalne (takie jak np. przewlekłe choroby zapalne jelit, zapalenie kości i szpiku kostnego), towarzyszące choroby nowotworowe, zespoły mieloproliferacyjne, terapię substytucyjną hormonami tarczycy, obecność na stałe cewników naczyniowych czy wszczepialnych urządzeń.

Obraz kliniczny

Faza bezobjawowa choroby może trwać kilka miesięcy czy lat — zwykle tak długo, aż zmiany chorobowe obejmą ponad 40% łożyska płucnego. Mediana czasu między wystąpieniem objawów a diagnostyką w wyspecjalizowanym ośrodku wynosi 14 miesięcy. Objawy zwykle obejmują: postępującą duszność (może występować ból w klatce piersiowej), zawroty głowy, omdlenia, obrzęki podudzi, krwioplucie. W badaniu przedmiotowym stwierdza się klasyczne objawy nadciśnienia płucnego — głośny ton P2, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej, wyczuwalne palpacyjnie uderzenie prawokomorowe. W miarę postępu choroby i pogłębiania się dysfunkcji prawej komory pojawiają się objawy niewydolności prawokomorowej — poszerzenie i tętnienie żył szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, obrzęki obwodowe, hepatomegalia, wodobrzusze oraz pulsowanie wątroby.

Diagnostyka

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne należy podejrzewać u wszystkich chorych po epizodzie ostrej PE, u których utrzymuje się lub stopniowo postępuje duszność. Biorąc pod uwagę fakt, że sporą częścią chorych z CTEPH są chorzy bez zatoru płucnego w wywiadzie, CTEPH należy brać pod uwagę u wszystkich chorych z nadciśnieniem płucnym niedającym się wytłumaczyć innymi przyczynami.

Wstępne badania w przypadku podejrzenia CTEPH powinny obejmować echokardiogram i scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną (VQ). Echokardiogram jest na ogół badaniem pierwszego wyboru, ponieważ umożliwia ocenę PH oraz dostarcza informacji na temat innych parametrów czynności serca, które mogą przyczyniać się do wystąpienia duszności. Badanie VQ jest ważne w przypadku obecności objawów rezydualnych po ostrej PE oraz w pacjentów z nowo rozpoznanym PH w celu wykazania obecności wad perfuzji.

Dodatkowymi badaniami w celu pogłębienia diagnostyki CTEPH są elektrokardiografia (EKG), badanie czynnościowe płuc z oceną zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO), badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej, tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT, high-resolution computed tomography) oraz gazometria krwi tętnicznej. Podsumowanie metod diagnostycznych wykorzystywanych w CTEPH przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Testy diagnostyczne stosowane w CTEPH

Metoda diagnostyczna	Charakterystyczne cechy i parametry
Radiografia klatki piersiowej	Przewlekła zatorowość płucna: <ul style="list-style-type: none"> nieunaczynione obszary płuc asymetryczne powiększenie centralnej tętnicy płucnej objawy choroby opłucnej Nadciśnienie płucne: <ul style="list-style-type: none"> poszerzenie głównych tętnic płucnych powiększenie prawego przedsionka lub prawej komory serca w zaawansowanej chorobie
Elektrokardiografia	<ul style="list-style-type: none"> przerost prawej komory serca z odchyleniem prawej osi
Testy czynnościowe płuc	<ul style="list-style-type: none"> redukcja DLCO łagodna wada restrykcyjna spowodowana bliznowaceniem mięszu
Echokardiografia	<ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie płucne powiększenie prawego przedsionka przerost prawej komory zwiększona prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej
Skanowanie V/Q	<ul style="list-style-type: none"> preferowany wstępny test o wysokiej czułości do wykrywania CTEPH ubytek perfuzji w kształcie klina scyntygrafia wentylacyjna płuc w normie
CTPA	<ul style="list-style-type: none"> niższa czułość niż skanowanie V/Q powiększenie prawej komory zrekanalizowany materiał zakrzepowo-zatorowy związany z atenuowanymi tętnicami płucnymi poza niedrożnością przepływ oboczny w tętnicy oskrzelowej perfuzja mozaikowa mięszu płucnego
MRI	<ul style="list-style-type: none"> MRA ze wzmocnieniem kontrastowym ma podobną czułość do CTPA ocena hemodynamiki płuc oraz wielkości i funkcji prawej komory

Angiografia płucna i cewnikowanie prawego serca	<ul style="list-style-type: none"> • technika „złotego standardu” do oceny lokalizacji i zasięgu choroby; bardziej czułe na poziomie segmentowym i subsegmentowym niż CTPA • określi dostępność chirurgiczną • ocena hemodynamiczna w celu potwierdzenia diagnozy
--------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Skróty: CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension), CTPA – tomografia komputerowa angiografia płucna (ang. computed tomography pulmonary angiography), DLCO – badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity for carbon monoxide), MRA – angiografia rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance angiography), MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging), skan V/Q – skan wentylacyjno-perfuzyjny (ang. ventilation-perfusion scan)

W diagnostyce różnicowej CTEPH należy wziąć pod uwagę następujące jednostki chorobowe: mięsak tętnicy płucnej, zator z komórek nowotworowych, pasożyty (torbiele bąblowcowe), zator w wyniku dostania się ciała obcego i wrodzone lub nabyte zwężenie tętnicy płucnej.

Leczenie i cele leczenia CTEPH

W zaktualizowanych wytycznych ESC/ERS 2022 wymieniono cele leczenia w tętniczym nadciśnieniu płucnym (TNP) czyli odmiennej niż wnioskowana grupie nadciśnienia płucnego, natomiast w rozdziale dotyczącym braków dowodowych podkreślono, że cele leczenia pacjentów z CTEPH muszą zostać wyjaśnione, ponieważ nadal nie jest jasne, czy normalizacja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure, mPAP) i naczyniowego oporu płucnego (ang. pulmonary vascular resistance, PVR) przekłada się na poprawę wyników.

Leczeniem z wyboru u objawowych pacjentów z CTEPH jest chirurgiczne leczenie inwazyjne – endarterektomia płucna, czyli mechaniczne usunięcie proksymalnie położonych, zorganizowanych skrzeplin zrosniętych z błoną wewnętrzną tętnic płucnych. Chorych niekwalifikujących się do zabiegu kardiochirurgicznego m.in. ze względu na dystalne położenie zorganizowanych skrzeplin w łożysku płucnym, zły stan kliniczny, ciężkie choroby współistniejące czy brak zgody na zabieg, można leczyć balonową angioplastyką płucną. W zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym zastosowanie metod inwazyjnych znacznie poprawia rokowanie.

Oprócz leczenia inwazyjnego przydatne jest stosowanie terapii celowanej polegającej na stosowaniu riocyguatu (refundowany w programie lekowym), treprostynilu lub macytentanu. Decyzje co do sposobu leczenia podejmuje w rozmowie z pacjentem zespół CTEPH, w skład którego wchodzi: kardiochirurg doświadczony w endarterektomii tętnic płucnych, kardiolog inwazyjny doświadczony w balonowej angioplastyce tętnic płucnych, kardiolog doświadczony w farmakoterapii swoistej. U wszystkich pacjentów profilaktycznie stosuje się leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K.

Źródła: analiza weryfikacyjna OT.4231.32.2022, wytyczne kliniczne ESC/ERS 2022

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

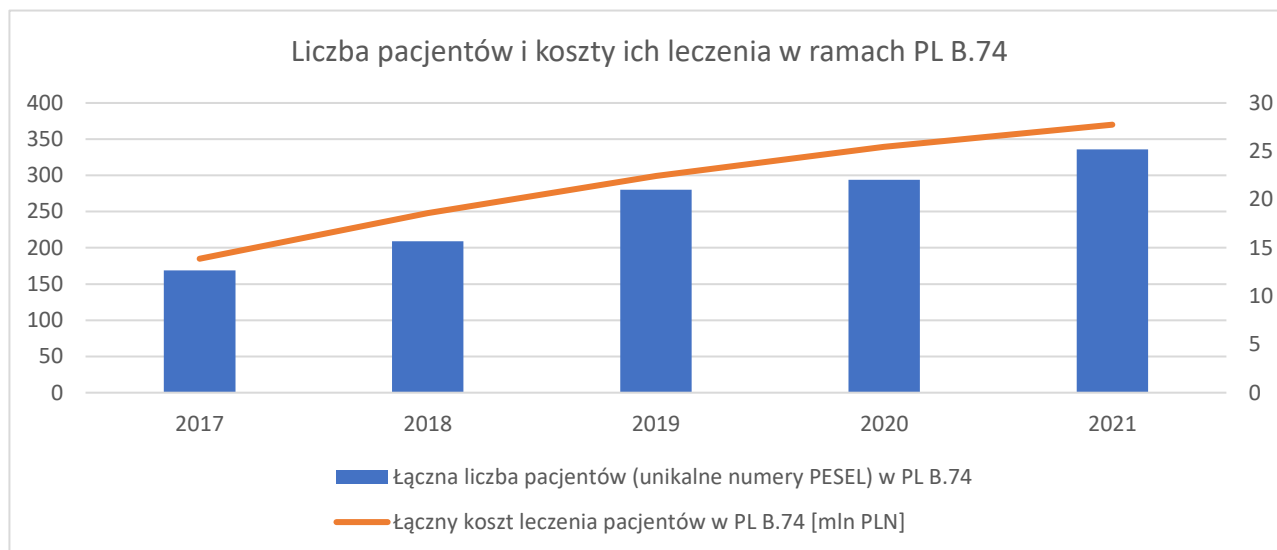
W trakcie prac nad raportem uwzględniono dane z bazy NFZ udostępnione Agencji dotyczące liczby pacjentów i kosztów ich leczenia w ramach PL B.74 „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27,I27.0 i/lub I26)”. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów i koszt ich leczenia w ramach PL B.74 wg danych NFZ

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021
Łączna liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) w PL B.74	169	209	280	294	336
Łączna liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych RIOCI w PL B.74	163	205	262	290	327
Liczba nowowłączanych pacjentów (unikalne numery PESEL) rozpoczynających leczenie w PL B.74	67	64	93	56	81
Koszt leczenia pacjentów w PL B.74 RIOCI [mln PLN]	12,91	17,34	21,01	24,09	26,15
Koszt związany z realizacją świadczenia: 5.08.07.0000001 „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” [mln PLN]	0,24	0,27	0,24	0,17	0,21
Koszt związany z realizacją świadczenia: 5.08.07.0000003 „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” [mln PLN]	0,10	0,12	0,13	0,07	0,05
Koszt związany z realizacją świadczenia: 5.08.07.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [mln PLN]	0,07	0,09	0,10	0,10	0,12

Koszt związany z realizacją świadczenia: 5.08.08.0000082 „Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH)” [mln PLN]	0,54	0,78	0,95	1,02	1,21
Łączny koszt leczenia pacjentów w PL B.74 [mln PLN]	13,87	18,61	22,44	25,46	27,75

PL – program lekowy, RIOCO - riocyguat



Rycina 2. Liczba pacjentów i koszty ich leczenia w ramach PL B.74

Zgodnie z powyżej przedstawionymi danymi liczba pacjentów oraz koszty związane z ich leczeniem w ramach PL B.74 w latach 2017-2021 rosły. W 2021 roku w programie leczono łącznie 336 pacjentów, a łączny koszt ich leczenia wyniósł 27,75 mln PLN (największą składową kosztów jest koszt ponoszony na finansowanie riocyguatu – 26,15 mln PLN w 2021 roku).

Przedstawione koszty ponoszone na leczenie pacjentów w PL B.74 na podstawie danych NFZ są spójne z danymi dostępnymi na portalu <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.

Dane literaturowe

W publikacji Kopeć 2021 przedstawiono charakterystykę i wyniki leczenia pacjentów z CTEPH z polskiego rejestru wieloośrodkowego (BNP-PL). Autorzy wskazują, że ramię rejestru CTEPH dla dorosłych obejmuje osoby dorosłe z CTEPH ze wszystkich 16 ośrodków referencyjnych CTEPH w Polsce akredytowanych przez NFZ do leczenia CTEPH. Dzięki temu wszyscy zdiagnozowani pacjenci w Polsce są objęci rejestrem.

Do rejestru włączono 516 pacjentów z CTEPH. Większość pacjentów znajdowała się w II i III klasie WHO-FC [odpowiednio, n = 235 (45,5%) i n = 225 (43,6%)], a następnie w I i IV WHO-FC [odpowiednio, n = 39 (7,6%) i n = 17 (3,3 %)].

W chwili włączenia do rejestru pacjenci byli leczeni riocyguatem [n = 247 (47,9%)], sildenafiliem [n = 93 (18%)], treprostynilem [n = 12 (2,3%)], macytentanem [n = 3; (0,6%)] i bosentanem [n = 1 (0,2%)].

W momencie rozpoznania większość pacjentów znajdowała się w III klasie WHO-FC [n = 348 (67,4%)]; w momencie rozpoznania w I, II i IV klasie WHO-FC znajdowało się odpowiednio n = 4 (0,8%); n = 133 (25,8%) oraz n = 31 (6%).

W momencie rozpoznania 362 (70,2%) pacjentów sklasyfikowano jako nieoperacyjnych, a 154 (29,8%) uznano za operacyjnych. Nieoperacyjność wynikała z dystalnej lokalizacji zmian zakrzepowozatorowych (n = 225; 62,2%), złego stanu klinicznego, niskiego stosunku korzyści do ryzyka lub chorób współistniejących (n = 88; 24,3%) lub braku zgody pacjenta (n = 49; 13,5%).

W chwili włączenia do rejestru PEA lub BPA wykonano u 216 pacjentów. Ogółem PEA wykonano u 120 (23,3%) pacjentów, a BPA u 258 (50%) pacjentów. Przed PEA 19 (15,8%) pacjentów było wstępnie leczonych celowaną farmakoterapią, podczas gdy 124 (48,1%) pacjentów było leczonych wstępnie przed BPA. Prawie połowa pacjentów leczonych BPA nadal kontynuowała farmakoterapię celowaną pomimo bliskiej normalizacji mPAP, w przeciwieństwie do grupy pacjentów po PEA.

Farmakoterapia celowana obejmowała monoterapię u większości pacjentów [n = 343 (97,4%)] oraz terapię skojarzoną w małej grupie dziewięciu (2,6%) pacjentów, którzy uczestniczyli w otwartych fazach

badania klinicznych. Terapie obejmowały: riocyguat [n = 253 (71,9%)], sildenafil [n = 83 (23,6%)], treprostynil podawany podskórnym [n = 5 (1,4%)], macytentan [n = 2 (0,6%)] oraz połączenia sildenafilu i treprostynilu [n = 1 (0,3%)], sildenafilu i macytentanu [n = 1 (0,3%)], sildenafilu i bosentanu [n = 1 (0,3%)] oraz riocyguatu i treprostynilu [n = 6; (1,7%)].

Pacjentów obserwowano średnio przez $14,3 \pm 5,8$ miesięcy. W tym czasie 26 (5%) pacjentów zmarło z powodu progresji prawokomorowej niewydolności serca (10 przypadków; 38,5%), nowotworu (3 przypadki; 11,5%), infekcji (3 przypadki; 11,5%), nagłego zgonu sercowego (2 przypadki; 7,7%), niewydolności oddechowej (dwa przypadki; 7,7%), krwawienia (jeden przypadek; 3,8%), niewydolności nerek (jeden przypadek; 3,8%) i nieznanymi przyczynami (cztery przypadki; 15,4%).

Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do zakończenia prac nad raportem otrzymano opinię od trzech ekspertów klinicznych, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji w ocenie ekspertów klinicznych

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których byłby stosowany treprostynil po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli chorzy z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym:					
z klasą czynnościową II do III według NYHA/WHO	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć	326	110	30%	Prof. Kopeć: Kopeć G. et al. Ther Adv Chronic Dis. 2021 Mar 25;12:2040622 3211002961 i szacunki własne. <u>Dr n. med. Marcin Waligóra:</u> Kopeć G. et al. Ther Adv Chronic Dis. 2021 Mar 25;12:2040622 3211002961 i szacunki własne. N Engl J Med 2013; 369:319-329
	Dr n. med. Marcin Waligóra	481, z czego nieoperacyjni stanowią 70%, a z pozostałych 30% operacyjnych ok. 57% pacjentów po PEA (lub PEA+BPA) ma przetrwałe nadciśnienie płucne i wymaga farmakoterapii celowanej riocyguatem. Łącznie pacjenci nieoperacyjni i z przetrwałym PH stanowią 87%, a więc szacunkowo 418 pacjentów.	118 (178 nowych przypadków w okresie III.2018-VIII.2019) * 87% pacjentów jest nieoperacyjnych/z przetrwałym CTEPH = 103 pacjentów	Z uwagi na brak polskich danych dotyczących nietolerancji riocyguatu, w oparciu o dane rejestracyjne [N Engl J Med 2013; 369:319-329], szacunkowo 3% pacjentów ma odstawiany riocyguat z powodu działań niepożądanych. W oparciu o powyższe, wg proponowanego zapisu dot. Włączania treprostynilu w klasie II i III w przypadku nietolerancji riocyguatu można się spodziewać ok. 3-4 nowych pacjentów rocznie/	
	Dr hab. n. med. Szymon Darocha	400	80	5%	
z klasą czynnościową IV i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na terapię treprostynilem	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć	5	2	Blisko 100%/	Lancet Respir Med. 2019 Mar;7(3):239-248
	Dr n. med. Marcin Waligóra	31 pacjentów z CTEPH w Polsce w klasie IV, z czego nieoperacyjni lub z przetrwałym PH (87%) dadzą liczbę ok 27 osób. Na podstawie danych literaturowych 10.1% [Lancet Respir Med. 2019 Mar;7(3):239-248] pacjentów ma	6 przypadków rocznie (9 nowych przypadków w okresie III.2018-VIII.2019) pacjentów z CTEPH w klasie IV, z czego nieoperacyjni/ z przetrwałym CTEPH to 87%, co daje 5 pacjentów rocznie w Polsce. Ok. 10% nie	-	<u>Dr hab. n. med. Szymon Darocha:</u> oszacowanie własne.

		<i>odstawiany treprostynil z powodu złej tolerancji, dane te pozwalają szacować liczbę 2-3 pacjentów w Polsce z nieoperacyjnym/przetw ałym CTEPH w klasie IV który nie będzie tolerował terapii treprostynilem.</i>	<i>będzie tolerować treprostynilu, ergo szacunek to <1 przypadek rocznie w Polsce. Liczby pacjentów z CTEPH z przeciwwskazaniami do stosowania treprostynilu nie potrafię oszacować, natomiast bazując na rejestrach, przeciwwskazania do jego podawania są rzadkie w tej grupie pacjentów (przykładowo, wystąpienie zawału serca w tej grupie chorych dotyczy ok 7% pacjentów, przed rozpoznaniem).</i>	
	Dr hab. n. med. Szymon Darocha	1	-	-
z klasą czynnościową IV i przeciwwskazaniami do dołączenia riocyguatu w ramach terapii skojarzonej z treprostynilem	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec	2	1	Blisko 100%
	Dr n. med. Marcin Waligóra	<i>Pojedynczy pacjenci. Nietolerancja riocyguatu to ok 3% pacjentów z CTEPH, w klasie IV w Polsce jest 27 pacjentów z nieoperacyjnym/przetw ałym CTEPH, ergo szacunek to 1 pacjent.</i>	<i>Pojedynczy pacjenci. Nietolerancja riocyguatu to ok 3% pacjentów z CTEPH, w klasie IV w Polsce jest 21 pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH, ergo szacunek to 1 pacjent.</i>	<i>Pojedynczy pacjenci rocznie.</i>
	Dr hab. n. med. Szymon Darocha	1	-	-
z klasą czynnościową II lub III i nietolerancją na leczenie riocyguatem stosowanym w leczeniu początkowym	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec	33	11	60%/
	Dr n. med. Marcin Waligóra	<i>418 pacjentów z nieoperacyjnym/przetw ałym CTEPH w Polsce, oszacowana nietolerancja riocyguatu – 3%, co daje 12-13 pacjentów.</i>	<i>103 nowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH w Polsce, oszacowana nietolerancja riocyguatu – 3%, co daje 3 pacjentów rocznie.</i>	<i>3 pacjentów rocznie (obliczenia jak obok)</i>
	Dr hab. n. med. Szymon Darocha	20	-	-
z klasą czynnościową IV	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec	12	7	Blisko 100%/
	Dr n. med. Marcin Waligóra	<i>27 pacjentów z nieoperacyjnym/przetw ałym CTEPH w klasie IV w Polsce.</i>	<i>5 pacjentów rocznie.</i>	<i>4 osoby rocznie (zakładając że wszyscy pacjenci nieoperacyjnym/przetw ałym CTEPH w klasie czynnościowej IV spełnią kryteria włączenia do programu).</i>
	Dr hab. n. med. Szymon Darocha	15	5	50%

z klasą czynnościową II i III i niewystarczając o skutecznie leczenie riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć	163	55	60%/	
	Dr n. med. Marcin Waligóra	<p><i>Przetrwale nadciśnienie płucne pomimo leczenia BPA/PEA występuje u 56% pacjentów. Nieoperacyjni (w aspekcie PEA) pacjenci stanowią 70% polskiej populacji CTEPH. W klasie czynnościowej II i III w Polsce mamy 481 pacjentów (stan na 2019 r.). Skuteczność leczenia riocyguatem jest trudna do oszacowania Polsce, natomiast należy założyć że u sporego odsetka nie uda się osiągnąć optymalnych celów za pomocą leczenia riocyguatem w monoterapii. Dane rejestracyjne pozwalają szacować poprawę po riocyguacie w zakresie -spadku mPAP o 4mmHg. W Polsce u pacjentów z CTEPH średni mPAP to ok 44 mmHg -spadku NT-proBNP o 291 pg/mL. W Polsce u pacjentów z CTEPH średnie wyjściowe stężeni to 1485 pg/mL -poprawę w teście marszu o 39m. W Polsce u pacjentów z CTEPH średni dystans to 334 m. Szacowałbym zatem liczbę ok 100 pacjentów w Polsce.</i></p>	103 pacjentów z nieoperacyjnym/przetrw ałym CTEPH, z czego większość prawdopodobnie nie osiągnie celów terapeutycznych. (klasę czynnościową I po PEA/BPA osiąga odpowiednio 12.7% i 8.7% pacjentów).	Szacowałbym ilość na ok 20-50 pacjentów rocznie w Polsce.	
	Dr hab. n. med. Szymon Darocha	30	10	-	

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Adempas zawierającego riocyguat (RIOC)

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	C02KX05; leki obniżające ciśnienie (leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym)
Substancja czynna	riocyguat
Zarejestrowane wskazania [na podst. pkt 4.1. ChPL]	<p><u>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)</u></p> <p>W leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> z nieoperowalnym CTEPH; z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; <p>w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p> <p><u>Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. Pulmonary arterial hypertension)</u></p> <p>W monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p> <p>Skuteczność wykazano wśród populacji pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej.</p>
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>W ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0); B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)
Dawkowanie	<p><u>Dostosowywanie dawki</u></p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 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 wa kdistance) 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.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>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</p>
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej 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.</p>

Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 stycznia 2019
-------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Źródło: ChPL Adempas, ostatnia aktualizacja dokumentu: 16.02.2022 r. [dostęp: 07.02.2022 r.]

Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Trepulmix zawierającego treprostynil (TRE)

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	B01AC21; leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny
Substancja czynna	treprostynil
Zarejestrowane wskazania	Do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej (FC) według WHO oraz: <ul style="list-style-type: none"> • z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) lub • trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej.
Zakres wskazań objętych refundacją	lek nieobjęty refundacją*
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min.</p> <p>Dostosowanie dawki</p> <p>Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.</p> <p>Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie i pod nadzorem lekarza w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, przy której objawy choroby się zmniejszają i która jest tolerowana przez pacjenta.</p> <p>W fazie kontrolnej badania klinicznego u pacjentów z CTEPH średnia dawka po 12 miesiącach wynosiła 31 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach — 33 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach — 39 ng/kg mc./min. Dawki maksymalne obserwowane w badaniu klinicznym wynosiły odpowiednio 52 ng/kg mc./min, 54 ng/kg mc./min i 50 ng/kg mc./min.</p> <p>Nagłe odstawienie lub nagłe znaczne zmniejszenie dawki treprostynilu może spowodować zwiększenie „z odbicia” objawów przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia treprostynilem oraz jak najszybsze wznowienie infuzji po nagłym przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie. Optymalna strategia wznowienia infuzji treprostynilu powinna być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez wykwalifikowany personel medyczny. W większości przypadków po przerwie trwającej do 4 godzin można ponownie rozpocząć infuzję treprostynilu z taką samą szybkością podawania dawki; w przypadku przerw trwających do 24 godzin może być konieczne zmniejszenie dawki do 50% ostatniej dawki, a następnie zwiększanie dawki w celu ustalenia dawki skutecznej klinicznie. W przypadku dłuższych przerw może być konieczne ponowne dostosowanie dawki treprostynilu, z zastosowaniem jeszcze mniejszych szybkości przepływu. W każdym przypadku ponowne wprowadzenie treprostynilu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.</p>
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Treprostynil jest analogiem prostacykliny. Powoduje bezpośrednie działanie rozszerzające naczyń w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym oraz hamuje agregację płytek krwi.
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 kwietnia 2020

Źródło: ChPL Trepulmix

*Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2022/132/> dwa produkty lecznicze (Remodulin, Tresuvi) w postaci roztworu do infuzji 1; 2,5; 5; 10 mg/ml, zawierające w swoim składzie substancję czynną treprostynil, są refundowane w odmiennej niż wnioskowana grupie nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego B.31. „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Wykaz leków refundowanych w ramach ocenianego wskazania przedstawiono w niniejszym raporcie w ramach załącznika 11.2.

Komentarz Agencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe komentarze dot. oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.74. – „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)” na podstawie ChPL Adempas (riocyguat, RIOG) oraz ChPL Trepulmix (treprostynil, TRE).

Tabela 9. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych

Lp.	Zapis ChPL Adempas	Zapis ChPL Trepulmix
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy		
1	Zmiana porządkująca względem zmian nr 2 podpunkt a) oraz nr 5.	
2	Podpunkt a) zmiana porządkująca: w obowiązującym programie lekowym B.74. RIOC może być stosowany u pacjentów z klasą czynnościową od II do III wg WHO, co jest zgodnie z populacją zdefiniowaną we wskazaniu rejestracyjnym na podstawie ChPL Adempas; dodanie klasyfikacji czynnościowej wg NYHA stanowi zmianę formalną z uwagi na uwzględnienie powyższej klasyfikacji w obowiązującym programie lekowym.	
	Podpunkt b) brak odniesienia, produkt leczniczy Adempas jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CTEPH jedynie w ściśle określonych klasach czynnościowych wg WHO: od II do III.	Podpunkt b) brak odniesienia do możliwości leczenia w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii treprostynilem.
3	Podpunkt a) ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	
	-	Podpunkt b) klasa czynnościowa II: brak odniesienia do nietolerancji na leczenie riocyguatem, produkt leczniczy Trepulmix jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CTEPH jedynie w ściśle określonych klasach czynnościowych wg WHO: od III do IV.
	Podpunkt b) klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	
4	Podpunkt a) brak jest zapisu wprost zabraniającego stosowania RIOC w ramach terapii skojarzonej, jednocześnie brak jest odniesienia do możliwości stosowania riocyguatu z treprostynilem, w klasie czynnościowej IV wg WHO, zapisy nie odnoszą się również do klasyfikacji NYHA.	Podpunkt a) brak jest zapisu wprost zabraniającego stosowania TRE w ramach terapii skojarzonej, jednocześnie brak jest odniesienia do możliwości stosowania treprostynilu z riocyguatem w klasie czynnościowej IV wg WHO, zapisy nie odnoszą się również do klasyfikacji NYHA.
	Podpunkt b) klasa czynnościowa II: brak jest zapisu wprost zabraniającego stosowania RIOC w ramach terapii skojarzonej, jednocześnie brak jest odniesienia do możliwości stosowania riocyguatu z treprostynilem w klasie czynnościowej II w przypadku niewystarczająco skutecznego leczenia riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.	Podpunkt b) klasa czynnościowa II: brak jest zapisu wprost zabraniającego stosowania TRE w ramach terapii skojarzonej, jednocześnie brak jest odniesienia do możliwości stosowania treprostynilu z riocyguatem w klasie czynnościowej II w przypadku niewystarczająco skutecznego leczenia riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.
	Podpunkt b) klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	
5	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.	
6		
7	Punkt 4. Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	
	Podpunkt 4.1. zmiana porządkująca w wyniku zmiany nr 4: usunięto zapis umożliwiający wyłączenie pacjentów z programu w przypadku braku skutecznego leczenia RIOC z uwagi na możliwość przejścia pacjentów (w klasie II i III z niewystarczająco skutecznym leczeniem RIOC stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym) na terapię skojarzoną RIOC i TRE.	
8	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie		
9	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.	
10	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	
11		
12		
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu		
13	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	
14	Zmiana porządkująca, polegająca na kontynuacji numerowania podpunktów z punktu 3) oraz zmiana formalna polegająca na użyciu odpowiednich słów „barwnik” w opisie badań obrazowych stosowanych przy kwalifikacji do leczenia początkowego w programie.	
15	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.	

16	Zmiana formalna, polegająca na dodaniu wyrażenia w celu podkreślenia możliwości wykorzystania badań do monitorowania leczenia w innych sytuacjach niż rutynowa kontrola.
17	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
18	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
19	

Biorąc pod uwagę, że w proponowanej treści programu lekowego B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” zawarto dodatkowe zapisy szczegółowych kryteriów kwalifikacji do terapii, których zasadność nie jest potwierdzona w poszczególnych ChPL:

- TRE w monoterapii w klasie czynnościowej II według NYHA/WHO (i nietolerancją na leczenia RIOC stosowanym w leczeniu początkowym) będzie stosowany w trybie *off-label*.
- RIOC w monoterapii w klasie czynnościowej IV według NYHA/WHO (w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii TRE) będzie stosowany w trybie *off-label*.
- Leczenie skojarzone RIOC z TRE w klasie czynnościowej IV (dla RIOC) oraz klasie II (dla TRE) według NYHA/WHO (w przypadku niewystarczająco skutecznego leczenia riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym) będzie stosowane w trybie *off-label*.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji dotyczących zasadności refundacji produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne (treprostynil, riocyguat) w leczeniu CTEPH wraz z uzasadnieniami.

Tabela 10. Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
Riocyguat		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 363/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.: SRP/363 ; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 364/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.: SRP/364 ; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 365/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.: SRP/365 ; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 366/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.: SRP/366 ; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 367/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.: SRP/367 .	W ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)"	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adempas (riocyguat), tabl. powł. 0,5 mg; kod EAN: 5908229300305, tabl. powł. 1 mg; kod EAN: 5908229300336, tabl. powł. 1,5 mg; kod EAN: 5908229300367, tabl. powł. 2 mg; kod EAN: 5908229300398, tabl. powł. 2,5 mg; kod EAN: 5908229300428, we wskazaniu: 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)", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. <u>Uzasadnienie:</u> Riocyguat jest jedynym zarejestrowanym lekiem do leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) w przypadkach nieoperacyjnych oraz gdy leczenie operacyjne zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność kliniczną leku w populacji pacjentów ujętych we wniosku (CTEPH) oceniano w badaniu wysokiej jakości - CHEST-1. Wykazano, że 16-tygodniowa terapia lekiem prowadzi do wydłużenia dystansu przechodzonego w teście 6-minutowego marszu o 46 metrów w stosunku do grupy przyjmującej placebo, co stanowiło różnicę istotną statystycznie (...). Zastosowanie riocyguatu w CTEPH jest rekomendowane w najnowszych wytycznych ESC (2014) dotyczących leczenia nadciśnienia płucnego. Ekspertki kliniczni, poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie, jednoznacznie wskazują na potrzebę finansowania leku w ramach programu lekowego, głównie z powodu braku innych opcji terapeutycznych w populacji pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie leczenia operacyjnego. Analiza farmakoekonomiczna wykazała, że lek

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 261/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.: REK/261.</p>		<p>nie jest efektywny kosztowo (...), a jego finansowanie wiązałoby się z dużym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (...). W związku z tym Rada stoi na stanowisku, że finansowanie wnioskowanej technologii jest możliwe jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu terapii, na przykład poprzez wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: • 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 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność riocyguatu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III). (...) Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia nie jest efektywna kosztowo, a dodatkowo pozytywna decyzja refundacyjna będzie się wiązać ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Z tych względów Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że finansowanie wnioskowanej technologii jest możliwe jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu terapii, na przykład poprzez wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.</p>
Treprostynil		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2022 z dnia 28 listopada 2022 r.: SRP/113.</p>	<p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: 1. Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042, 2. Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059, 3. Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak efektywności kosztowej, wielokrotnie przekroczony ustawowy próg efektywności kosztowej, • Znaczący wpływ na budżet płatnika, • Brak wiarygodnych wyników badań naukowych wskazujących na przewagę nad innymi lekami stosowanymi w nadciśnieniu płucnym.
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 114/2022 z dnia 29 listopada 2022 r.: REK/114.</p>		<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Trepulmix (treprostynil) w programie lekowym „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu pośrednim treprostynilu (TRE) z riocyguatem (RIO). Wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy terapiami na korzyść TRE dla odsetka chorych, u których odnotowano poprawę klasy czynnościowej oraz odsetka chorych, u których nie odnotowano zmiany klasy czynnościowej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku w skali Borga oraz oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca.</p> <p>Dowody naukowe przedstawione w analizie klinicznej nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu.</p>

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
		<p>Dodatkowo brak jest danych dla terapii skojarzonej TRE+RIOC w leczeniu pacjentów z CTEPH.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej, wyniki analizy ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.</p>

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

Na podstawie pracy Kopeć 2021 oraz odnalezionych wytycznych klinicznych można wskazać, że potencjalnymi komparatorami dla riocyguatu i/lub treprostynilu w populacji pacjentów, których dotyczą zmiany w programie PL B.74, są: BPA (należałoby uznać za refundowaną technologię opcjonalną zgodnie z pracą Kopeć 2021) oraz przeszczepienie płuc (dla najgorzej rokujących pacjentów) oraz leki stosowane off-label, które standardowo wykorzystywane są w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano 3 opinie eksperckie od: prof. Grzegorza Kopcia i dr. Marcina Waligóra, członków Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Sekcji Krążenia Płucnego oraz prof. Szymona Darochy, Konsultanta Oddziału Kardiologii w Europejskim Centrum Zdrowia w Otwocku, ws. zmian w ocenianym programie lekowym B.74. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe odpowiedzi ekspertów dotyczące zasadności wprowadzenia proponowanych zmian w programie lekowym oraz odpowiedzi na szczegółowe pytania zadane przez analityków Agencji. Należy podkreślić, że w formularzu do ekspertów pominięto konieczność przedstawienia opinii na temat zmian o charakterze porządkującym/formalnym.

Tabela 11. Opinie eksperckie dotyczące zasadności wprowadzenia proponowanych zmian do programu lekowego

Lp.	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kopec Członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Sekcja Krążenia Płucnego		Dr n. med. Marcin Waligóra Członek Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Sekcja Krążenia Płucnego		Dr hab. n. med. Szymon Darocha Konsultant Oddziału Kardiologii, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock	
	Zmiana zasadna TAK/NIE	Uzasadnienie	Zmiana zasadna TAK/NIE	Uzasadnienie	Zmiana zasadna TAK/NIE	Uzasadnienie
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy						
1	Zmiana porządkująca względem zmian nr 2 podpunkt a) oraz nr 5.					
2	TAK	W chwili obecnej do leczenia CTEPH nieoperacyjnego zarejestrowane są dwa leki: riociguat i treprostynil. W krajach zachodnich już od wielu lat są stosowane także inne preparaty poza rejestracją w tym połączenia lekowe. Wynika to z bardzo poważnego rokowania, np. w przypadku gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi >50 mmHg przeżycie 5-letnie przy braku terapii jest szacowane na 20%. Możliwość zastosowania riociguatu u pacjenta w klasie czynnościowej IV w przypadku braku możliwości zastosowania treprostynilu z powodu złej tolerancji lub przeciwwskazań należy traktować jako leczenie ratujące życie.	TAK	Riociguat jest zalecany do leczenia objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego). Objawowość to klasa II-IV wg NYHA/WHO.	TAK	Podpunkt a) Zapis zasadny w kontekście powstania możliwości terapii skojarzonej CTEPH. Podpunkt b) Zapis bardzo ważny i zasadny, ponieważ daje szansę na leczenie chorych w IV klasie, czyli chorym o najcięższym przebiegu CTEPH i najgorszym rokowaniu, którzy nie mogą być leczeni treprostynilem.
3	TAK	Wymienione wskazania pozarejestracyjne dotyczą rzadkich przypadków nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania leczenia czyli sytuacji kiedy wskazanie pozarejestracyjne jest jedyną metodą leczenia farmakologicznego chorych. Leczenie skojarzone nie było dotychczas zbadane w ramach randomizowanego badania klinicznego jednak jest ono praktyką w wielu innych krajach.	TAK	Leczenie treprostynilem można rozważyć do leczenia objawowych pacjentów w klasie III-IV z nieoperacyjnym CTEPH (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego). Używanie w innych sytuacjach (klasa czynnościowa II) jest interpretowane jako możliwość użycia leków swoistych dla PAH	TAK	Podpunkt a) Zapis zasadny w kontekście nowych możliwości terapii skojarzonej CTEPH. Podpunkt b) Zapis bardzo ważny i zasadny, ponieważ daje szansę na leczenie farmakologiczne chorym w II klasie czynnościowej, którzy nie będą tolerowali leczenia riociguatem.

				u pacjentów objawowych (tj. w klasie duszności II-IV) – klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B.		
4	TAK	Jw.	TAK	U pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH, kombinacja riociguatu i treprostynil może być rozważona do leczenia objawowych pacjentów (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności C wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego).	TAK/NIE	Podpunkt a) Bardzo ważny zapis dający możliwość leczenia skojarzonego chorym o najcięższym przebiegu CTEPH, którzy mają bardzo złe rokowanie. Podpunkt b) Zapis wątpliwy dla pacjentów w II klasie czynnościowej. Nie ma dowodów naukowych, aby takie postępowanie u chorych w II klasie czynnościowej było uzasadnione i bezpieczne (zwłaszcza w kontekście terapii skojarzonej). Zapis dotyczący chorych w III klasie czynnościowej uważam za zasadny, ponieważ III klasa określa profil podwyższonego ryzyka dla tych chorych.
5	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.					
6						
7	TAK	Ocena lekarza ma zasadnicze znaczenie w określeniu bilansu korzyści i ryzyka. W przypadku CTEPH, które jest schorzeniem potencjalnie śmiertelnym korzyści ze stosowania leku mogą być ważniejsze niż stwierdzenie przeciwwskazań/efektów ubocznych, które należy traktować jako względne	TAK	Wykreślenie zapisu „brak skuteczności leczenia” jest zasadne – żadne wytyczne czy opinie eksperckie nie definiują czym jest brak skuteczności leczenia i może budzić niepotrzebne wątpliwości (brak skuteczności klinicznej? Hemodynamicznej? Czynnościowej? Echokardiograficznej? Spadku biomarkerów?). Aktualny stan wiedzy pozwala na rozumienie CTEPH jako choroby ki ku kompartmentów naczyniowych – w tym choroby małych naczyń, na których leczenie pozwalają jedynie leki swoiście działające na różne szlaki patofizjologiczne choroby.	TAK	Punkt zasadny w kontekście wprowadzenia możliwości terapii skojarzonej z treprostynilem.
8	TAK	Zgodnie z ChPL	TAK	Wymienione stany (chorobowe) są znanymi przeciwwskazaniami do stosowania treprostynilu zgodnymi z literaturą i praktyką kliniczną.	TAK	Zapis zasadny, określa profil bezpieczeństwa terapii.
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie						
9	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.					
10	TAK	W przypadku stosowania leków z grupy analogów prostacykliny dawkę należy dostosować do skuteczności i tolerancji leczenia, taki sam zapis obecny jest w programie dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.	TAK	Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie definiują maksymalnej (i minimalnej) skutecznej dawki treprostynilu. Dawkowanie powinno być oparte na szeregu czynników, w tym wymienionych w podpunkcie 2.1	TAK	Zapis zasadny, ponieważ daje możliwość indywidualnego dopasowania dawki do profilu pacjenta.
11	TAK	Możliwe wykreślenie AEPC – ponieważ jest to towarzystwo wydające zalecenia dla dzieci. W związku z tym proponuję brzmienie: zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS.	NIE	Aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego / ERS wskazują że skala oceny ryzyka zgonu w PAH zostały zwalidowane dla CTEPH, z zastrzeżeniem że nie jest jasne czy ich stosowanie poprawia rokowanie.	TAK	Zapis zasadny, pozwala na leczenie ukierunkowane na cel terapeutyczny, analogicznie jak dla tętniczego nadciśnienia płucnego.

				Proponuję zamianę na: Zwiększenie dawkowania powinno być zgodne z aktualnymi zaleceniami ESC/ERS.		
12	Zmiana formalna polegająca na uwzględnieniu ChPL jako źródła schematu stosowania treprostynilu.					
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu						
13	TAK	Klasy NYHA i WHO używa się zamiennie i są one tożsame	TAK	Obowiązujące skale oceny duszności w nadciśnieniu płucnym (skala czynnościowa WHO) jest oparta na skali NYHA (która w oryginale zaprojektowana była dla lewokomorowej niewydolności serca). Stopnie obu skal są niemal tożsame, jedyną różnicą jest choroba w której określają duszność.	TAK	Zapis uzasadniony. Klasa czynnościowa wg WHO nie jest tym samym, co klasa NYHA. Należy uwzględnić obie formy w nowej wersji programu lekowego.
14	Zmiana porządkująca, polegająca na kontynuacji numerowania podpunktów z punktu 3) oraz zmiana formalna polegająca na użyciu odpowiednika słowa „barwn k” w opisie badań obrazowych stosowanych przy kwalifikacji do leczenia początkowego w programie.					
15	TAK	Zmiana ma znaczenie praktyczne i urealnia możliwość leczenia wg zasad programu. Odstępstwa kilkudniowe spowodowane są zwykle okresami świątecznymi jak również sytuacją pacjentów uniemożliwiającą odbycie wizyty.	TAK	Decyzje o eskalacji dawkowania riociguatu z doświadczenia ośrodków eksperckich opierają się głównie na zabranii wywiadu od pacjenta dotyczącego tolerancji leczenia.	TAK	Zapis zasadny, pozwoli na lepszą koordynację wizyt w okresie dostosowywania dawki.
16	Zmiana formalna, polegająca na dodaniu wyrażenia w celu podkreślenia możliwości wykorzystania badań do monitorowania leczenia w innych sytuacjach niż rutynowa kontrola.					
17	Zmiana porządkująca w wyn ku zmian nr 3-4.					
18	TAK	W przedstawionej sytuacji już przy kwalifikacji ustalono hemodynamiczne wskazania do leczenia.	TAK	Działania niepożądane riociguatu i treprostynilu najczęściej odbywają się w początkowym okresie włączania. W przypadku ich wystąpienia, decyzja o kontrolnym cewnikowaniu niepotrzebnie wydłuża czas w którym pacjent zostaje nieleczony.	TAK	Zapis zasadny, ułatwi podejmowanie decyzji bez konieczności wykonywania zbędnych badań.
19	TAK	Dawkowanie prostacyklin parenteralnych jest uzależnione od skuteczności oraz tolerancji leczenia i powinno być dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta. Zapis jest analogiczny do zapisu z programu NFZ Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego.	TAK	Proponowana zmiana jest zgodna z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.	TAK	Zapis zasadny, daje możliwość indywidualnej oceny przebiegu choroby.

Pyt. 3: W ramach monitorowania leczenia dodano zapis: „Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.” (w tabeli zmiana L.p. 19.). Czy brak precyzyjnych zapisów dotyczących kryteriów niewystarczająco skutecznego leczenia riocyguatem w ocenianym programie lekowym może powodować trudności w kwalifikacji pacjentów do terapii skojarzonej riocyguatem (RIOC) i treprostynilem (TRE)?

Odpowiedź dr Marcina Waligóry:

Aktualnie nie ma żadnych jednoznacznych towarzystw naukowych które by precyzyjnie określały sytuacje w której u pacjenta z CTEPH w trakcie monoterapii należałoby eskalować leczenie do terapii skojarzonej.

Brak precyzji w tym zapisie nie powinien sprawiać dodatkowych trudności dla klinicysty doświadczonego w leczeniu nadciśnienia płucnego.

Odpowiedź prof. Szymona Darochy:

Nie, nie ma precyzyjnych celów terapeutycznych dla CTEPH określonych przez jakiekolwiek wytyczne. Można posługiwać się uznanymi dla tętniczego nadciśnienia płucnego wskaźnikami takimi jak: klasa WHO/NYHA, dystans w sześciominutowym teście marszu, stężenie NT-proBNP, ale wskaźniki te nie są ujęte w aktualnych rekomendacjach ESC/ERS dla CTEPH. Jediną możliwością oceny skuteczności leczenia i kwalifikacji do terapii skojarzonej pozostanie indywidualne podejście zespołu terapeutycznego.

Pyt. 4: Zgodnie z uwzględnionymi zapisami, zwiększenie dawkowania treprostynilu powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC (w tabeli zmiana L.p. 11.). Należy podkreślić, że zalecenia ESC/ERS mają zastosowanie w przypadku leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego²³, czyli odmiennej niż wnioskowana grupie nadciśnienia płucnego. Dodatkowo AEPC jest Stowarzyszeniem na rzecz Europejskiej Kardiologii Dziecięcej i Wrodzonej i tym samym stanowisko AEPC nie dotyczy docelowej grupy wiekowej pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.74, gdyż wiek świadczeniobiorcy we wnioskowanym programie lekowym wynosi ≥ 18 lat. Proszę o odniesienie się co do zasadności uwzględnienia powyższego zapisu w ocenianym programie lekowym.

Odpowiedź prof. Grzegorza Kopeć na pytanie 3 i 4:

Wytyczne AEPC można wykreślić ponieważ dotyczą populacji dziecięcej, przypuszczam że jest to kalka z programu leczenia TNP.

Jeśli chodzi o cele terapeutyczne to w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących nadciśnienia płucnego z 2022 r. wskazano, że w grupie pacjentów z CTEPH zwalidowane zostały skale używane do oceny ryzyka w TNP (skala ESC oraz kalkulator REVEAL).

Wytyczne też wskazują że większość ekspertów akceptuje stanowisko że leczenie pacjenta z CTEPH powinno zmierzać do osiągnięcia Klasy Czynnościowej WHO/NYHA I lub II, normalizacji lub prawie normalizacji parametrów hemodynamicznych i poprawie jakości życia. Cele te powinny być indywidualizowane przez zespół leczący z uwzględnieniem wieku, chorób współistniejących i tolerancję leczenia.

Podsumowując zapis przedstawiony w punkcie 4 uważam za zasadny.

² Galie N, Humbert M, Vachieryc JL, et al., 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal 37 (2016), 67-119. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/1/67/2887599> [dostęp: 31.01.2023 r.]

³ Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2022; in press: 2200879 [DOI: 10.1183/13993003.00879-2022]. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2022/08/25/13993003.00879-2022.full.pdf> [dostęp: 31.01.2023 r.]

Odpowiedź dr Marcina Waligóry:

Aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego / ERS wskazują że skala oceny ryzyka zgonu w PAH były walidowane w CTEPH, jednak nie jest jasne czy cele leczenia powinny być takie jak w PAH. Być może w przyszłości zostaną opublikowane jasne cele. Dotychczas wytyczne stają na stanowisku że modele predykcyjne dla PAH zostały zwalidowane [Eur Respir J 2019;53:1802004; Eur Respir J 2018;52:1800248; J Heart Lung Transplant 2018;37:836–843.]. Ponadto szlaki patofizjologiczne rozwoju CTEPH oraz zajęcie małych naczyń w tej grupie chorych uzasadniają stosowanie leczenia swoistego dla PAH.

Nie są mi znane żadne lepsze narzędzia niż zaproponowane skale oceny ryzyka zgonu w PAH które pomogłyby klinicyście dobierać dawkę treprostynil, dlatego proponuję utrzymanie tego zapisu.

Natomiast zalecenia European Association of Paediatric Cardiology (AEPC) dotyczą leczenia pacjentów nieletnich i nie wypowiedają się nt. leczenia dorosłych pacjentów z CTEPH – w zapisie proponuję wykreślić AEPC.

Odpowiedź prof. Szymona Darochy:

Nie ma jasno określonych celów terapeutycznych dla CTEPH. W codziennej praktyce klinicznej próbuje się wykorzystywać uznane czynniki rokownicze dla tętniczego nadciśnienia płucnego w odniesieniu do chorych z CTEPH. Czynniki te zdefiniowane są w aktualnych wytycznych ESC/ERS. Wydaje mi się, że z punktu widzenia praktycznego pozostawienie zapisu dotyczącego zaleceń ESC/ERS jest zasadne, ponieważ może ukierunkować zespół terapeutyczny na osiąganie poprawy w zakresie mierzalnych parametrów jak np. klasa czynnościowa WHO/NYHA, czy dystans pokonywany w sześciominutowym teście marszu. Powoływanie się na rekomendacje AEPC w tym przypadku nie jest zasadne.

Pyt. 5: Ze względu na fakt, iż w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Trepulmix (TRE) oraz w ChPL Adempas (RIOC) nie podano dokładnych informacji na temat dawkowania tych leków stosowanych w skojarzeniu, proszę o podanie, jaki będzie stosowany schemat dawkowanie w przypadku zastosowania ww. substancji w leczeniu skojarzonym w ramach programu lekowego?

Odpowiedź prof. Grzegorza Kopeć:

Dawkowanie riociguatu – zgodnie z CHPL, dawkowanie treprostynilu zgodnie z zapisem w programie „Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami -zasadność wytłumaczyłem powyżej.”

Odpowiedź dr Marcina Waligóry:

Ze względu na oddziaływanie tych leków na zupełnie odmiennie szlaki oraz standardowe dawkowanie riociguatu (z protokołem stopniowego zwiększania dawki do 2,5mg t.t.d.), dawkowanie i szybkość eskalacji treprostynilu (w praktyce prawdopodobnie najczęściej jako dokładanego do riociguatu) będzie limitowane kumulatywnymi ewentualnymi działaniami niepożądanymi obu leków (hipotensja, bóle głowy, zawroty głowy które mogą wystąpić jako efekty uboczne obu leków). Te działania niepożądane nie są najczęściej groźne i względnie łatwo dają się opanować standardowym leczeniem objawowym. Często są przejściowe i ustępują i/lub zmniejszają swoje nasilenie w toku dalszego leczenia pacjenta.

Odpowiedź prof. Szymona Darochy:

W mojej ocenie, chory będzie osiągał dawkę maksymalnie tolerowaną Adempasu (najczęściej będzie to dawka 3x2,0 mg lub 3x2,5mg), a następnie będzie otrzymywał Trepulmix, którego dawka będzie stopniowo podnoszona, aż do osiągnięcia dawki min. 30 ng/kg/min. W badaniu CTREPH stosowanie takiej dawki wiązało się z istotną poprawą dystansu osiąganego w sześciominutowym teście marszu, w porównaniu do niskiej dawki 3 ng/kg min. W niektórych przypadkach może być konieczne stosowanie większych dawek treprostynil. Dawka docelowa powinna być osiągnięta w ciągu kilkunastu tygodni.

6. Rekomendacje kliniczne

W celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH), w dniu 08.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne raportu OT.4231.32.2022.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Database: <https://www.tripdatabase.com/>;
- UpToDate: <https://www.uptodate.com/contents/search>.

oraz strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, m.in.:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <http://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK): <https://ptkardio.pl/>;
- European Respiratory Society (ERS): <https://www.ersnet.org/>;
- European Society of Cardiology (ESC): <https://esc365.escardio.org/home>;
- American Society of Hematology (ASH; <https://ashpublications.org/>).
- American College of Cardiology (ACC): <https://www.acc.org/>;
- American Heart Association (AHA): <https://www.heart.org/>;
- American Thoracic Society (ATS): <https://www.thoracic.org/>;
- Canadian Thoracic Society (CTS): <https://cts-sct.ca/>;
- International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT): <https://ishlt.org/>;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: “chronic thromboembolic pulmonary hypertension”, “european”, “international”, “world”, “guideline”, “management”, “recommendation”, “consensus” lub “przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne”, “europejskie”, “międzynarodowe”, “wytyczne”, “zalecenia”, “rekomendacje” i “konsensus”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po dacie wyszukiwania z raportu OT.4231.32.2022 (tj. 03.11.2022 r.), jedynie w wytycznych UpToDate przegląd literatury został zaktualizowany do stycznia 2023 r. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z 6 dokumentów, wśród których, polska publikacja (Danić 2019) oraz zagraniczna (UpToDate 2023) nie stanowią *stricte* wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe.

Wśród odnalezionych wytycznych zalecany schemat postępowania w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub pacjentów z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu chirurgicznym obejmuje dożywnie leczenie antykoagulantami u wszystkich pacjentów. W wytycznych ERS 2021 podstawą leczenia przeciwzakrzepowego w CTEPH jest stosowanie antagonistów witaminy K. W powyższym dokumencie zwrócono również uwagę na leki z grupy NOAC, które są coraz częściej stosowane w leczeniu przeciwzakrzepowym bez zgłaszanych problemów z bezpieczeństwem, natomiast w wytycznych ISHLT 2021 podkreślono, że dostępne są ograniczone dane na temat stosowania NOAC u pacjentów z CTEPH.

Algorytm postępowania u pacjentów z CTEPH przedstawiony w wytycznych klinicznych uwzględnia stosowanie terapii celowanych, wśród których najczęściej wymieniane jest leczenie doustnym stymulatorem cykazy guanylowej – riocyguatem, będącym lekiem zatwierdzonym do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA.

Z uwagi na podobieństwa histologiczne między CTEPH i PAH, wytyczne zalecają dodatkowo leczenie off label lekami standardowo stosowanymi w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. W wytycznych UpToDate wymienia się m.in.: inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil w II-III klasie czynnościowej wg WHO), antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan, macytentan w II-III klasie czynnościowej wg WHO) i prostanoidy (epoprostenol w IV klasie czynnościowej wg WHO).

Po leczeniu farmakologicznym stosowana jest terapia interwencyjna polegająca na przeprowadzeniu balonowej angioplastyki tętnic płucnych wykonywanej w kilku sesjach wyłącznie w doświadczonych i dużych ośrodkach leczenia CTEPH. Należy przy tym podkreślić, że w niektórych wytycznych zaleca się terapię

multimodalną, w której leczenie farmakologiczne i BPA są wprowadzane jednocześnie. Po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości leczenia można rozważyć przeszczepienie płuc.

Substancja czynna (treprostynil) będąca podskórnym analogiem prostacykliny wymieniana jest w nowszych wytycznych ERS 2021 jako lek zatwierdzony dla pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA.

W dokumencie UpToDate 2023 treprostynil został wymieniony jako jeden z leków specyficznych dla PAH i stosowanych w swoistej terapii CTEPH u pacjentów, którzy są ciężko chorzy (tj. klasa czynnościowa IV wg WHO oraz pacjenci z ciężkimi objawami klasy III lub szybko postępującą chorobą). W pracy podano, że w przypadku pacjentów opornych na monoterapię lub szybko postępujących pomimo terapii, należy dodać drugi lub trzeci lek z innej klasy.

Natomiast w wytycznych ESC/ERS 2022 wskazano, że treprostynil podskórny można rozważyć u pacjentów w III-IV klasie czynnościowej wg WHO z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA [IIa, B]. W dokumencie wskazano także, że u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC(riocyguat)/PDE5i, ERA lub pozajelitowych analogów prostacykliny (treprostynil) [IIb, C].

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
<p>ESC/ERS 2022 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania farmakologicznego w CTEPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów z CTEPH zaleca się stosowanie leków przeciwzakrzepowych dożywno w dawkach terapeutycznych [I, C]; • Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z CTEPH byli oceniani przez zespół CTEPH w celu oceny postępowania multimodalnego [I, C]; • Riocyguat jest zalecany u objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA [I,B] • Należy rozważyć podejście multimodalne u pacjentów z przetrwałym PH po PEA oraz u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH [IIa, C]; • Treprostynil s.c. można rozważyć u pacjentów w III-IV WHO-FC z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA [IIb, C]; • Stosowanie leków zarejestrowanych do leczenia PAH off-label do można rozważyć u objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH [IIb, B]; • U pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC/PDE5i, ERA lub pozajelitowych analogów prostacykliny [IIb, C]; • U pacjentów z CTEPH, którzy są kandydatami do BPA, terapię medyczną należy rozważyć przed zastosowaniem interwencji [IIa, B; niska jakość dowodów, Siła rekomendacji: warunkowa].

	<p>W wytycznych wskazano także na luki w zakresie dowodów naukowych w leczeniu CTEPH:</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy ustalić wpływ farmakoterapii na wyniki leczenia pacjentów z CTEPH. Cele leczenia pacjentów z CTEPH muszą zostać sprecyzowane, ponieważ nadal nie jest jasne, czy normalizacja mPAP i PVR przekłada się na poprawę wyników. W przypadku nieoperacyjnego CTEPH lub przetrwałego/nawracającego PH po PEA należy ocenić potencjalną rolę terapii skojarzonej lekami PH. <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i> <i>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i> <i>C - Dowody uzyskane z konsensusu opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji</u> <i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</i> <i>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i> <i>IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona.</i> <i>IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</i> <i>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> wszyscy autorzy uczestniczący w tworzeniu wytycznych ujawnili wszelkie potencjalne konflikty interesów, które mogą powodować stronniczość.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grupa zadaniowa otrzymała całe wsparcie finansowe od ESC i ERS bez żadnego zaangażowania ze strony przemysłu ochrony zdrowia.</p>
<p>Cologne Consensus Conference 2018 (Niemcy/Austria/Szwajcaria)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniu płucnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> antykoagulanty stosowane dożywotnio u wszystkich pacjentów [I, C], u pacjentów objawowych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego na podstawie decyzji multidyscyplinarnego zespołu CTEPH, w tym co najmniej jednego chirurga lub u pacjentów z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po kardiochirurgicznej endarterektomii płucnej (PEA, pulmonary endarterectomy) zaleca się riocyguat [I, B], u pacjentów objawowych z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu chirurgicznym lub u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć pozarejestrowane przyjmowanie leków celowanych w PAH [IIb, B]. Leczenie interwencyjne: <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów nieoperacyjnych z przyczyn technicznych lub u których stosunek ryzyka do korzyści z przeprowadzenia PEA jest niekorzystny na podstawie oceny przez zespół CTEPH, można rozważyć wykonanie zabiegu balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA, balloon pulmonary angioplasty) [IIb, C]. <p>Wspomagające leczenie CTEPH obejmuje leki przeciwzakrzepowe i moczopędne, długotrwałą tlenoterapię w przypadku hipoksemii oraz kontrolowany, „niskodawkowy” trening wysiłkowy. Dożywotnia antykoagulacja jest zalecana nawet po PEA.</p> <p>W przedstawionym algorytmie terapeutycznym CTEPH zabieg BPA zalecany jest u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH po terapii celowanej lub może być wykonywany po ostatecznym wykluczeniu PEA jako odpowiedniej opcji leczenia.</p> <p>Po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości leczenia można rozważyć przeszczepienie płuc u kwalifikujących się pacjentów (brak istotnych chorób współistniejących, wiek biologiczny poniżej 60 lat).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i> <i>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i> <i>C - Dowody uzyskane z konsensusu opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji</u> <i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</i> <i>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i> <i>IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona .</i> <i>IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</i> <i>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>
<p>Daničić 2019 (Polska)</p>	<p><u>Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – leczenie:</u></p> <p>Wszystkich chorych powinno się rozważyć wykonanie PTE, a nieoperacyjność ustalać tyko po szczegółowej, wielodyscyplinarnej ocenie w ośrodku z doświadczonym personelem [zalecenie klasy I wg wytycznych ESC].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ diuretyki, ○ dożywna antykoagulacja u wszystkich pacjentów: w praktyce wiąże się to najczęściej ze stosowaniem warfaryny ze względu na długoletnie doświadczenie dotyczące tego leku i jego skuteczność w CTEPH (choć nie przeprowadzono nigdy badań randomizowanych, w których udowodniono by jego działanie), ○ u chorych z przetrwałym nadciśnieniem płucnym po PEA oraz u chorych niebędących kandydatami do tego zabiegu z powodu zbyt wysokiego ryzyka operacyjnego lub anatomii/lokalizacji zmian, podejmowano próby leczenia off label lekami standardowo stosowanymi w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [zalecenie klasy IIb wg wytycznych ESC], ○ obecnie jedynym lekiem zalecanym u chorych z przetrwałym i nieoperacyjnym CTEPH jest riocyguat (preparat Adempas) — rozpuszczalny, doustny stymulator cykazy guanylowej [zalecenie klasy IB wg wytycznych ESC]. • Tlenoterapia. • Płucna angioplastyka balonowa (PBA) [zalecenie klasy IIb wg wytycznych ESC]. • W przypadku braku innych opcji terapeutycznych chorych z ciężkim CTEPH należy ocenić pod kątem kwalifikacji do przeszczepienia płuca lub płuc albo płucoserca. <p><i>Poziom dowodów: nie przedstawiono.</i> <i>Stopień rekomendacji przedstawiono na podstawie wytycznych ESC:</i> <i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</i> <i>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i> <i>IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona .</i> <i>IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</i> <i>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</i> <i>Konflikt interesów: nie przedstawiono.</i> <i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p>
ERS 2021 (Europa)	<p><u>Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego:</u></p> <p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z CTEPH powinni być leczeni przez całe życie antykoagulantami (antagoniści witaminy K są podstawą leczenia przeciwzakrzepowego w CTEPH; NOAC są coraz częściej stosowane bez zgłaszanych problemów z bezpieczeństwem, zespół antyfosfolipidowy jest przeciwwskazaniem do stosowania NOAC). • Riocyguat (doustny stymulator cykazy guanylowej) i treprostynil (podskórny analog prostacykliny) są zatwierdzone do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA; inne leki na PH zostały przetestowane w CTEPH i są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi. • Skojarzona terapia lekami doustnymi przeciwnadciśnieniowymi jest powszechną praktyką u pacjentów z CTEPH z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi. • Odstawienie leków na nadciśnienie płucne jest zwykle rozważane po skutecznym BPA i/lub PEA. <p>Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA, ang. balloon pulmonary angioplasty):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieoperacyjni pacjenci z CTEPH mogą odnieść korzyści z BPA. Optymalne leczenie CTEPH wymaga wielodyscyplinarnego podejścia zespołowego z uwzględnieniem PEA, terapii farmakologicznej i BPA. • Odległe wyniki po BPA są dostępne do 8 lat po zabiegu. Bezpieczeństwo i skuteczność BPA korelują z doświadczeniem ośrodka leczenia CTEPH. • Podobnie jak w PEA, właściwe szkolenie w ośrodkach referencyjnych ma kluczowe znaczenie dla BPA. <p>Podejście multimodalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma zgody co do kryteriów kwalifikacji do terapii multimodalnej, która zależy od wiedzy i oceny każdego ośrodka CTEPH z osobna. Selekcja pacjentów do terapii multimodalnej przeprowadzana jest w ośrodkach eksperckich poprzez multidyscyplinarne podejście zespołowe. • BPA nie zastępuje PEA lub celowanej terapii medycznej w CTEPH. Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania BPA jako procedury ratunkowej we wczesnym niepowodzeniu PEA. • BPA w połączeniu z terapią ukierunkowaną, jest powszechną praktyką u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub z utrzymującym się objawowym PH po leczeniu chirurgicznym. • Terapię ukierunkowaną na PH najczęściej stosuje się przed BPA w celu poprawy bezpieczeństwa BPA, chociaż nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych badając korzyści z tego podejścia na częstość powikłań związanych z BPA. Niektóre dane sugerują, że połączenie terapii ukierunkowanej na PH i BPA zapewnia lepsze wyniki niż monoterapia. <p>Rehabilitacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rehabilitacja wydaje się być skuteczna i bezpieczna u nieoperacyjnych pacjentów z CTEPH (zarówno wewnątrzszpitalna jak i domowa). • Starannie monitorowany, niskodawkowy program rehabilitacji pacjentów z CTEPH po PEA lub BPA można uznać za standard opieki. <p><i>Poziom dowodów: nie przedstawiono.</i> <i>Stopień rekomendacji: nie przedstawiono.</i></p>

	<p><u>Konflikt interesów</u>: wszyscy członkowie grupy zadaniowej ujawnili swoje konflikty interesów przed rozpoczęciem projektu i po złożeniu manuskryptu.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie przedstawiono.</p>
<p>ISHLT 2021 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Ocena i leczenie pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Farmakologiczna terapia celowana jest opcją dla pacjentów z CTEPH, którzy nie kwalifikują się do PEA i u tych z resztkowym PH po PEA. <p>W wytycznych przedstawiono wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego kontrolowanego badania treprostynilu podawanego podskórnie w wysokiej dawce w porównaniu z treprostynilem w niskiej dawce u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub nawracającym PH po PEA. W 24. tygodniu średni dystans 6-minutowego marszu poprawił się o 44,98 m (95% CI: 27,52; 62,45) w grupie z wyższą dawką i o 4,29 m (95% CI: -13,34; 21,92) w grupie z niską dawką (efekt leczenia 40,69 m, 95% CI: 15,86; 65,53, p = 0,0016).</p> <ul style="list-style-type: none"> Antykoagulanty powinny być stosowane dożywno u wszystkich pacjentów (np. antagoniści witaminy K oraz NOAC jednak w przypadku tych drugich dostępne są ograniczone dane na temat stosowania u pacjentów z CTEPH). Zalecaną opcją są treningi wysiłkowe i rehabilitacja fizyczna. Wszystkie programy ćwiczeń dla pacjentów z CTEPH powinny być nadzorowane przez fizjoterapeutę i/lub specjalistę CTEPH ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak stan przedomdleniowy, omdlenia, zaburzenia rytmu serca lub ból w klatce piersiowej wtórny do PH. Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA, balloon pulmonary angioplasty) powinna być wykonywana w ośrodkach posiadających wielodyscyplinarne doświadczenie w leczeniu CTEPH. U pacjentów ze średnim PAP powyżej 35 mmHg zastosowanie celowanej terapii PH przed BPA zmniejsza ryzyko uszkodzenia reperfuzyjnego płuc podczas BPA. Optymalna rola BPA i odległe wyniki wymagają dodatkowych badań. <p><u>Poziom dowodów</u>: nie przedstawiono.</p> <p><u>Stopień rekomendacji</u>: nie przedstawiono.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie przedstawiono.</p>
<p>UpToDate 2023</p>	<p><u>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, terapie swoiste dla nadciśnienia płucnego</u>:</p> <p>U pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) dwa najczęstsze wskazania do swoistej terapii dla nadciśnienia płucnego (PH) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nieoperacyjnym CTEPH (ze względu na osobisty wybór, anatomiczne rozmieszczenie choroby, rozległość choroby lub choroby współistniejące, decyzję o nieoperacyjności choroby pacjenta należy podjąć dopiero po kompleksowej ocenie w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu CTEPH), pacjenci z przetrwałym CTEPH po endarterektomii płucnej (PTE) (zastosowano zmienne definicje przetrwałego PH po PTE bez konsensusu wśród ekspertów, zazwyczaj definiuje się to jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 30 mmHg), lub rzadko po angioplastyce balonowej. <p>Terapię swoistą w PH stosuje się także jako terapię pomostową do ostatecznego PTE u pacjentów z ciężkim zagrażającym życiu CTEPH. W takim przypadku terapia specyficzna dla PH jest stosowana jako strategia ratująca życie, aby pomóc pacjentom przetrwać do ostatecznej interwencji chirurgicznej. Terapia specyficzna dla PH nie powinna być rutynowo stosowana jako terapia przedoperacyjna, a w szczególności nie powinna opóźniać skierowania na PTE.</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia swoista dla PH powinna być stosowana wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Zasady doboru leków, podawania i obserwacji pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, którzy otrzymują terapię specyficzną dla PH, są zasadniczo podobne do algorytmu postępowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH). Wyjątkiem jest to, że nie wykonuje się badania wazoreaktywności, ponieważ pacjenci rzadko są wazoreaktywni, a dla tych, u których wybrano terapię doustną, lekiem z wyboru jest riocyguat. Leki specyficzne dla PH i stosowane w leczeniu CTEPH to: pozajelitowe prostanoidy (epoprostenol, treprostynil, iloprost), stymulatory rozpuszczalnej cykloazy guanylowej (riocyguat), antagoniści receptora endoteliny (ERA; bosentan, ambrisentan, macypentan), inhibitory fosfodiesterazy-5 (sildenafil, tadalafil) i doustni agoniści prostanokspagu (seleksipag). Pacjenci z CTEPH rzadko mają klasę czynnościową I według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), ponieważ pacjenci w tej klasie są zwykle bezobjawowi lub mają minimalne objawy. Nie każdy w tej kategorii może potrzebować terapii. Decyzja o rozpoczęciu terapii swoistej dla PAH w tej populacji powinna opierać się na obiektywnych parametrach hemodynamicznych (aby uniknąć postępującej progresji PH) i osobistych preferencjach. W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymują lub odmawiają terapii, należy uważnie obserwować pacjenta w kierunku objawów progresji PH. W przypadku większości pacjentów, którzy nie są ciężko chorzy (tj. klasa czynnościowa II lub III wg WHO), sugeruje się stosowanie doustnego riocyguatu zamiast innych leków [2C]. Alternatywami dla terapii doustnej są bosentan lub sildenafil. U większości pacjentów rozpoczyna się monoterapię i dodaje drugi lub trzeci środek, jeśli objawy się nasilają. W przypadku pacjentów, którzy są ciężko chorzy (tj. klasa czynnościowa IV wg WHO, a czasami pacjenci z ciężkimi objawami klasy III lub szybko postępującą chorobą), sugeruje się stosowanie pozajelitowego prostanoidu (dożylnie epoprostenolu lub treprostynilu) zamiast alternatywnego leku [2C]. W wytycznych wymienia się także treprostynil podawany podskórnie.

	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów opornych na monoterapię lub szybko postępujących pomimo terapii, dodaje się drugi lub trzeci lek z innej klasy. Inhibitory fosfodiesterazy i stymulanty cyklazy guanylowej nie powinny być podawane jednocześnie, ze względu na szkodliwe skutki niedociśnienia. <p><u>Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia swoista dla PH jako dodatek do antykoagulacji zamiast samej antykoagulacji [2C], • w przypadku braku skuteczności swoistej terapii zalecana jest balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA, balloon pulmonary angioplasty) lub podejście multimodalne wykorzystujące połączenie terapii swoistej dla PH i BPA, chociaż dane na poparcie tych opcji są mniej wiarygodne, • w przypadku pacjentów z CTEPH opornym na leczenie, którzy nie kwalifikują się do terapii swoistej dla PH i/lub BPA lub pacjentów, u których wszystkie opcje nie powiodły się, ocena pod kątem przeszczepienia płuc może być jedyną opcją. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A - Dowody wysokiej jakości: Spójne dowody z badań z randomizacją lub przytłaczające dowody w innej formie.</i></p> <p><i>B - Dowody średniej jakości: Dowody z badań z randomizacją z istotnymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody w innej formie.</i></p> <p><i>C - Dowody niskiej jakości: dowody z badań obserwacyjnych, niesystematycznych obserwacji klinicznych lub badań z randomizacją z poważnymi błędami.</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p><i>1 - Mocne zalecenie: korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie) w przypadku większości, jeśli nie wszystkich pacjentów.</i></p> <p><i>2 - Słaba rekomendacja: Korzyści i ryzyko ściśle zrównoważone i/lub niepewne.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> żaden z autorów nie wykazał istotnych potencjalnych konfliktów interesów z firmami farmaceutycznymi.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Skróty: BPA – balonowa angioplastyka tętnic płucnych (ang. balloon pulmonary angioplasty), CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension), ERA – antagoniści receptora endoteliny, ERS – European Respiratory Society, ESC – European Society of Cardiology, ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation, PDE5is – inhibitory fosfodiesterazy typu 5, PEA – endarterektomia płucna (ang. pulmonary endarterectomy), NOAC – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (ang. novel oral anticoagulants), PAH – tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension), PH – nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe komentarze dot. oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.74 – „Leczenie przewlekłego zakrzepowatozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)” na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych: ESC/ERS 2022, Cologne Consensus Conference 2018 (Niemcy/Austria/ Szwajcaria), Daničić 2019 (Polska), ERS 2021 (Europa), ISHLT 2021 (międzynarodowe) oraz UpToDate 2023.

Tabela 13. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego na podstawie rekomendacji klinicznych

Lp.	ESC/ERS 2022	Cologne Consensus Conference 2018	Daničić 2019	ERS 2021	ISHLT 2021	UpToDate 2023
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy						
1	Zmiana porządkująca względem zmian nr 2 podpunkt a) oraz nr 5.					
2	Podpunkt a) zmiana porządkująca: w obowiązującym programie lekowym B.74. RIOC może być stosowany u pacjentów z klasą czynnościową od II do III wg WHO, co jest zgodnie z populacją zdefiniowaną we wskazaniu rejestracyjnym na podstawie ChPL Adempas; dodanie klasyfikacji czynnościowej wg NYHA stanowi zmianę formalną z uwagi na uwzględnienie powyższej klasyfikacji w obowiązującym programie lekowym.					
	Podpunkt b) Brak odniesienia do klas czynnościowych w ramach rekomendacji zastosowania riocyguatu.	Podpunkt b) Brak odniesienia.				
3	Podpunkt a) ocena w raporcie OT.4220.39.2022.					
	Podpunkt b) klasa czynnościowa II: Treprostynil s.c. można rozważyć u pacjentów w III–IV WHO-FC z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA [IIb, C]; Brak odniesienia do nietolerowania leczenia riocyguatem.	Podpunkt b) klasa czynnościowa II: Brak odniesienia.				
	Podpunkt b) klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022.					
4	Podpunkt a); Podpunkt b) klasa czynnościowa II: można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej riocyguat/ PDE5i, ERA lub treprostynil. W wytycznych nie odniesiono się do klas czynnościowych.. W wytycznych nie odniesiono się do klas czynnościowych.	Podpunkt a); Podpunkt b) klasa czynnościowa II: Brak odniesienia.		Podpunkt a); Podpunkt b) klasa czynnościowa II: Doustna terapia skojarzona jest powszechną praktyką u pacjentów z CTEPH z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi. Nie wymieniono przy tym przykładowych leków doustnych wchodzących w skład terapii skojarzonej. nie odniesiono się również do poszczególnych klas czynnościowych.	Podpunkt a); Podpunkt b) klasa czynnościowa II: Brak odniesienia.	Podpunkt a); Podpunkt b) klasa czynnościowa II: U pacjentów ciężko chorych (II lub III klasa czynnościowa wg WHO) rozpoczyna się monoterapię (sugeruje się stosowanie doustnego riocyguatu zamiast innych leków) i dodaje drugi lub trzeci środek, jeśli objawy się nasilają. W wytycznych nie wymieniono przy tym przykładowych leków wchodzących w skład terapii skojarzonej z riocyguatem, jedynie wskazano, że w przypadku pacjentów

					opornych na monoterapię lub szybko postępujących, dodaje się drugi lub trzeci lek z innej klasy.
	Podpunkt b) klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022.				
5	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.				
6					
	Punkt 4. Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.				
7	Podpunkt 4.1. zmiana porządkująca w wyniku zmiany nr 4: usunięto zapis umożliwiający wyłączenie pacjentów z programu w przypadku braku skutecznego leczenia RIOCI z uwagi na możliwość przejścia pacjentów (w klasie II i III z niewystarczająco skutecznym leczeniem RIOCI stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym) na terapię skojarzoną RIOCI i TRE.				
8	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.				
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie					
9	Zmiana porządkująca, polegająca na kontynuacji numerowania podpunktów z punktu 3) oraz zmiana formalna polegająca na użyciu odpowiednika słowa „barwn k” w opisie badań obrazowych stosowanych przy kwalifikacji do leczenia początkowego w programie.				
10	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.				
11					
12					
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu					
13	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.				
14	Zmiana porządkująca, polegająca na kontynuacji numerowania podpunktów z punktu 3) oraz zmiana formalna polegająca na użyciu odpowiednika słowa „barwn k” w opisie badań obrazowych stosowanych przy kwalifikacji do leczenia początkowego w programie.				
15	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.				
16	Zmiana formalna, polegająca na dodaniu wyrażenia w celu podkreślenia możliwości wykorzystania badań do monitorowania leczenia w innych sytuacjach niż rutynowa kontrola.				
17	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.				
18	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.				
19					

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RIOCI i TRE we wskazaniach zgodnych z proponowanymi zmianami dotychczasowego opisu programu lekowego B.74. Ze względu na charakter proponowanych zmian (częściowe nakładanie się zmian off label i on label⁴) wyszukiwanie i wyniki dla raportów OT.4220.39.2022 i OT.4221.53.2022 przeprowadzono łącznie.

Wszystkie wyszukiwania przeprowadzono w bazach medycznych MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie nakierowane na odnalezienie dowodów najwyższej jakości dotyczących zastosowania riocyguatu (strategie opisane w załączniku 11.1) oraz aktualizację przeglądu przedstawionego w AWA Trepulmix (OT.4231.32.2022) dot. zastosowanie treprostynilu w leczeniu CTEPH przeprowadzono 03.02.2023 r. (strategie opisane w załączniku 11.2).

Dodatkowo, 09.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające nakierowane na odnalezienie dowodów dotyczących zastosowania riocyguatu u pacjentów w IV klasie WHO/NYHA z CTEPH (strategie opisane w załączniku 11.3), a także 10.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające nakierowane na odnalezienie dowodów dotyczących zastosowania riocyguatu w skojarzeniu z treprostynilem w leczeniu CTEPH (strategie opisane w załączniku 11.3).

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym: <ul style="list-style-type: none"> w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na TRE → Interwencja: RIOCI w monoterapii [grupa A]; w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO → Interwencja: RIOCI + TRE (terapia skojarzona) [grupa B]; w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i przeciwwskazaniami do dołączenia RIOCI w ramach terapii skojarzonej, → Interwencja: TRE w monoterapii [grupa C]; w II i III klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i niewystarczająco skutecznie leczonych RIOCI stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym → Interwencja: RIOCI + TRE (terapia skojarzona) [grupa D]; w II i III klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i nietolerancją na leczenie RIOCI stosowanym w leczeniu początkowym → Interwencja: TRE w monoterapii [grupa E]. 	Prace niespełniające kryteriów włączenia (pary populacji i interwencji zdefiniowanych na podstawie zapisów propozycji zmian w PL B.74).
Interwencja		
Komparator	Nie ograniczono, szczególną uwagę zwrócono na potencjalne komparatory wskazane w rozdz. 4.3. „Alternatywne technologie medyczne”.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości.	Publikacje poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
Inne	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

⁴ On label – leczenie zgodne z zapisami odpowiednich ChPL

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zgodnych z kryteriami włączenia i wykluczenia badań do analizy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania retrospektywne i jeden opis przypadków dla populacji i interwencji zgodnej z grupą A (patrz tabela nr 14) oraz dwa opisy przypadków dla populacji i interwencji zgodnej z grupą B. Dla populacji i interwencji zgodnych z grupą C, D i E nie odnaleziono dowodów naukowych. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Opis badań włączonych do analizy, dorośli pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym:

- w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na TRE
→ Interwencja: RIOC w monoterapii [grupa A, off label];

Badania retrospektywne: **Spilimbergo 2022** [n/N=3/17 (17,6%) w IV klasie WHO, brak odniesienia do przeciwwskazań lub złej tolerancji na TRE] oraz **Darocha 2018** [n=N=1/28 (3,6%) w IV klasie WHO, brak odniesienia do przeciwwskazań lub złej tolerancji na TRE].

Opis przypadku: **Ortiz-Bautista 2015** [brak odniesienia do przeciwwskazań lub złej tolerancji na TRE];

- w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO
→ Interwencja: RIOC + TRE (terapia skojarzona) [grupa B, off label dla RIOC, on label dla TRE];
Opisy przypadków: **Sławek-Szmyt 2022** i **Thurber 2017** [złożona historia leczenia, RIOC+TRE nie w pierwszej linii leczenia].
- w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i przeciwwskazaniami do dołączenia RIOC w ramach terapii skojarzonej,
→ Interwencja: TRE w monoterapii [grupa C, on label];
Nie odnaleziono badań.
- w II i III klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i niewystarczająco skutecznie leczonych RIOC stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym
→ Interwencja: RIOC + TRE (terapia skojarzona) [grupa D, dla II WHO (off label – TRE, on label - RIOC); dla III WHO (TRE i RIOC, on label)];
Nie odnaleziono badań.
- w II i III klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i nietolerancją na leczenie RIOC stosowanym w leczeniu początkowym
→ Interwencja: TRE w monoterapii [grupa E, II WHO - off label; III WHO – on label].
Nie odnaleziono badań.

7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

7.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 15. Wyniki odnalezionych badań pierwotnych

Badanie	Charakterystyka	Wyniki
Badania retrospektywne		
<p>Darocho 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie zostało wsparte środkami finansowymi pochodzącymi z działalności statutowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Polska (nr grantu 501-1-54-01-17). <u>Konflikt interesów:</u> S.Darocho: granty i honoraria od Actelion, MSD, Bayer, AOP Orphan. M. Florczyk: granty i honoraria od Actelion, MSD, Bayer, United Therapeutics, AOP Orphan. M. Kurzyńska: granty i honoraria od Actelion, MAD, Bayer, AOP Orphan. Pozostali autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów.</p>	<p>W badaniu oceniano inkrementalny wpływ riocyguatu na hemodynamikę płucną u pacjentów z nieoperacyjnym lub przewlekłym (CTEPH) leczonych wcześniej sildenafiliem. <u>28 pacjentów włączonych retrospektywnie do badania z rozpoznaniem CTEPH (w tym 3 pacjentów z IV klasą czynnościową WHO)</u> Do badania retrospektywnie przeanalizowano populację 107 pacjentów leczonych między 2014, a 2017 rokiem i ostatecznie włączono 28 pacjentów z rozpoznaniem CTEPH, którzy nie kwalifikowali się do leczenia chirurgicznego z powodu dystalnej lokalizacji skrzeplin lub mieli utrzymujące się CTEPH po endarterektomii płucnej i którzy byli leczeni sildenafiliem (off-label) w dawce 25 mg trzy razy dziennie przez minimum 3 miesiące. Następnie odstawiono sildenafil i rozpoczęto leczenie riocyguatem w stopniowo zwiększanych dawkach. Wykonano cewnikowanie prawego serca i oceniono klasę czynnościową WHO u każdego pacjenta w trzech punktach czasowych: przed rozpoczęciem terapii sildenafiliem (stan wyjściowy), przed przejściem na riocyguat oraz po 3 do 6 miesiącach terapii riocyguatem. Zamiana sildenafilu na riocyguat nastąpiła po 24-godzinny okresie "wash-out" w celu uniknięcia niedociśnienia, które było zgłaszane przy jednoczesnym podawaniu obu leków. Podawanie riocyguatu rozpoczynano od dawki 1,0 mg trzy razy dziennie, a następnie zwiększano ją o 0,5 mg co 2 tygodnie aż do maksymalnej tolerowanej dawki lub maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy dziennie. Z badania wykluczono pacjentów, którzy w ramach terapii początkowej nie stosowali sildenafilu (w tym pacjentów po terapii początkowej riocyguatem n=35, treprostynilem n=2 oraz pacjentów przyjmujących wyłącznie terapię przeciwzakrzepową n=23). 13 pacjentów kontynuowało monoterapię sildenafiliem ze względu na nieznacznie upośledzoną hemodynamikę i stabilny stan kliniczny. 34 pacjentom zaproponowano zmianę terapii z sildenafilu na riocyguat z powodu niezadowalającej odpowiedzi klinicznej (II-IV klasa czynnościowa WHO), z czego 2 pacjentów odmówiło, a 4 pacjentów wykluczono ze względu na rozpoczęte leczenie BPA w trakcie fazy miareczkowania riocyguatu.</p>	<p>W porównaniu z wartością wyjściową, stosowanie sildenafilu i riocyguatu istotnie zmniejszyło m.in. naczyniowy opór płucny (PVR) ($10,47 \pm 3,56$ vs. $7,81 \pm 3,58$ jednostek Wood'a, $p < 0,001$) oraz średnie tętnicze ciśnienie płucne (PAP) ($54,1 \pm 11,6$ vs. $46,1 \pm 13,2$ mmHg; $p < 0,001$) przy jednoczesnym zwiększeniu rzutu serca (CO) ($4,31 \pm 0,88$ vs. $4,85 \pm 0,87$ l/min; $p = 0,007$). Zmiana z sildenafilu na riocyguat zmniejszyła naczyniowy opór płucny (PVR) o 14% ($p = 0,005$) i średnie tętnicze ciśnienie płucne (PAP) o 6% ($p = 0,03$), zwiększając jednocześnie rzut serca (CO) o 11% ($p = 0,002$). Liczba pacjentów z III i IV klasą czynnościową WHO po zmianie z sildenafilu na riocyguat zmniejszyła się z 71,4% do 57,1% ($p = 0,02$). Liczba pacjentów z IV klasą czynnościową WHO z początkowej (3 pacjentów) zmniejszyła się do 1 pacjenta podczas stosowania sildenafilu, a po wprowadzeniu leczenia riocyguatem, liczba pacjentów z IV klasą czynnościową WHO zmniejszyła się do zera. Po zmianie z sildenafilu na riocyguat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: niedociśnienie o nowym początku (25%), ból głowy (14%) i dysfagia (14%), jednak żadne z nich nie wymagało przerwania stosowania riocyguatu. Nie zaobserwowano przypadków krwioplucia ani krwotoku płucnego, ale wystąpiły dwa przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego (krwiak podtwardówkowy). Żaden z pacjentów nie musiał odstawić riocyguatu i ponownie stosować sildenafilu.</p>
<p>Spilimbergo 2022 <u>Źródło finansowania:</u> nie uzyskano zewnętrznych źródeł finansowania <u>Konflikt interesów:</u> F. B. Spilimbergo:</p>	<p>Rozpuszczalne stymulatory cykazy guanylowej (riocyguat) w nadciśnieniu płucnym: dane z rzeczywistej praktyki klinicznej w badaniu (3-letnia obserwacja) 31 pacjentów otrzymujących riocyguat w 3-letnim okresie obserwacji W badaniu retrospektywnie zebrano dane kliniczne i epidemiologiczne pacjentów z PH i CTEPH, którzy byli leczeni riocyguatem w latach 2010-2020. Parametry nieinwazyjne i inwazyjne do oceny ryzyka zostały przeanalizowane na początku badania i w okresie obserwacji (po 3 miesiącach, 1 roku i 3 latach). Analizy statystyczne przeprowadzono</p>	<p>Po 3 latach leczenia riocyguatem klasa czynnościowa WHO uległa znaczącej poprawie u wszystkich pacjentów. W 3 miesiącu żaden z pacjentów nie był w IV klasie czynnościowej WHO. Biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli 3 lata obserwacji ($n = 31$), na początku 61% pacjentów było w III klasie czynnościowej WHO, a po 3 latach leczenia riocyguatem w tej klasie pozostało wyłącznie 10% pacjentów. Analogicznie, na poziomie wyjściowym, 32% pacjentów było w II klasie czynnościowej, następnie po zakończeniu leczenia odsetek tych pacjentów wzrósł do 71%.</p>

Badanie	Charakterystyka	Wyniki
<p>wykłady i konsultacje dla Bayer, Eli Lilly e GSK. M. Bellon: wykłady i konsultacje dla Bayer, Eli Lilly e GSK. G. Roncato: pracownik firmy Bayer. G. M. B. Meyer: honoraria za wykłady i konsultacje od Bayer, Eli Lilly e GSK.</p>	<p>przy użyciu programu SPSS 18.0 software, wartości $p < 0,05$ uznawano za istotne statystycznie.</p> <p>Analizowane parametry obejmowały określenie etiologii nadciśnienia płucnego, klasy czynnościowej WHO, wyników testu 6-minutowego chodu oraz pomiary hemodynamiczne. Stan wyjściowy definiowano jako czas stabilnego przyjmowania leków przed leczeniem riocyguatem. Klasę czynnościową określał lekarz prowadzący podczas każdej wizyty.</p> <p>Spośród 41 pacjentów włączonych do badania i otrzymujących riocyguat u 17 zdiagnozowano CTEPH, a 31 pacjentów ukończyło 3 letnią obserwację i zostało włączonych do analizy.</p> <p>W momencie rozpoczęcia badania 9 pacjentów z CTEPH miało III klasę czynnościową WHO (52,9%), a 3 pacjentów IV klasę czynnościową WHO (17,6%).</p>	<p>Wzrosła również liczba pacjentów w I klasie czynnościowej WHO z 0 na początku badania do 5 pacjentów po 3 latach obserwacji.</p> <p>Ponadto mediana testu 6-minutowego marszu znacząco wzrosła z 394 ± 91 m na początku do 458 ± 100 m po 3 latach obserwacji ($p = 0,014$). Trzyletnie przeżycie całkowite wyniosło 96,7%.</p> <p>W rzeczywistej kohorcie większość pacjentów wykazywała stabilne lub lepsze parametry ryzyka, a w szczególności wynik testu 6-minutowego chodu podczas 3 letniej obserwacji.</p> <p>W okresie obserwacji zmarł 1 pacjent (3,2%) z przyczyn związanych z nadciśnieniem płucnym. Zgon ten nastąpił u pacjenta z III klasą czynnościową WHO w punkcie wyjściowym.</p>
Opisy przypadków		
<p>Ortiz-Bautista 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Profesor Gómez-Sánchez otrzymał honoraria dla mówców, honoraria, konsultacje, honoraria dla komitetów doradczych, członków komitetów badawczych itp. od firm Bayer, Actelion, Pfizer, GSK i Ferrer Pharma.</p>	<p><u>Opis 1 przypadku nieoperacyjnego CTEPH leczonego riocyguatem</u></p> <p>Kobieta w wieku 51 lat z rocznym wywiadem postępującej duszności, III-IV klasą czynnościową WHO i omdleniami związanymi z wysiłkiem. Pacjentka nie miała alergii na leki oraz nie odnotowano alergii w rodzinie. W wywiadzie odnotowano leczoną afektywną chorobę dwubiegunową (doustna lamotrygina 100 mg raz dziennie i risperidon w dawce 6 mg raz dziennie). Pacjentka była palaczką i nie zgłaszała innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</p> <p>Podczas pobytu w szpitalu pacjentce wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne oraz angiografię płucną metodą tomografii komputerowej, co pozwoliło na rozpoznanie PAH.</p> <p>Pacjentkę skierowano na oddział nadciśnienia płucnego, gdzie wykonano pełne badanie, w tym skanowanie wentylacji i perfuzji, które potwierdziło CTEPH. Badania obrazowe wykazały dystalną chorobę płuc, więc odrzucono możliwość wykonania endarterektomii płucnej.</p> <p>Oceniono dalsze opcje terapeutyczne i włączono pacjentkę do otwartego, niekontrolowanego badania z użyciem riocyguatu. Leczenie rozpoczęto od dawki 1 mg riocyguatu trzy razy dziennie, a następnie dawkę zwiększono o 0,5 mg trzy razy dziennie co 2 tygodnie. Maksymalną dawkę riocyguatu (2,5 mg trzy razy dziennie) osiągnięto podczas 4 wizyty (6 tygodni) zgodnie z protokołem badania.</p>	<p>Podczas 6 tygodnia leczenia riocyguatem u pacjentki odnotowano III klasę czynnościową WHO. W 12 tygodniu leczenia riocyguatem pacjentka zgłosiła, że jest w stanie przejść 200 m bez wysiłku, ale wystąpił u niej epizod omdlenia związany z wysiłkiem fizycznym. Po 3 miesiącach stosowania maksymalnej dawki riocyguatu (2,5 mg trzy razy dziennie) pacjentka była w stanie uczestniczyć w wycieczce w szpitalu bez pomocy wózka inwalidzkiego lub innych środków pomocniczych. Podczas tej wizyty pacjentka uzyskała wynik testu 6-minutowego chodu równy 255 m, wskaźnik duszności Borga wynoszący 7 i była w II klasie czynnościowej WHO. W okresie pomiędzy wizytami kontrolnymi u pacjentki nie wystąpiły nowe epizody omdleń związanych z wysiłkiem fizycznym i nie odnotowano działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem riocyguatu.</p> <p>Pacjentka została ponownie oceniona po 9 miesiącach leczenia riocyguatem i podczas tej wizyty przeszła 300 m w teście 6-minutowego chodu i uzyskała wynik duszności równy 2 w skali Borga.</p> <p>Podczas ostatniej wizyty, rok po rozpoczęciu leczenia riocyguatem pacjentka pozostała w II klasie czynnościowej WHO i była w stanie przejść 345 m w teście 6-minutowego chodu.</p>
<p>Sławek-Szmyt 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zgłoszono</p>	<p><u>Opis 1 przypadku z CTEPH powikłanym zespołem ucisku lewego serca</u></p> <p>55-letnia kobieta z CTEPH, dusznością wysiłkową i III/IV klasą czynnościową WHO, dla której ocena kliniczna wykazała podwyższone stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B i zmniejszenie wartości testu 6-minutowego chodu. Angiografia płucna oraz badanie tomografii komputerowej ujawniły duży tętniak główny tętnicy płucnej oraz liczne zorganizowane zmiany zakrzepowo-zatorowe w tętnicach płatowych i tętnicach segmentowych, co pozwoliło na rozpoznanie CTEPH. Pacjentka nie została zakwalifikowana do endarterektomii z rekonstrukcją tętnicy płucnej ze względu na wysokie ryzyko.</p> <p>Pacjentce zaproponowano połączone leki rozszerzające naczynia płucne wraz z przezskórną interwencją w lewej głównej tętnicy wieńcowej</p>	<p>Podczas badania kontrolnego w 6 miesiącu u pacjentki wystąpiła poprawa do II/III klasy czynnościowej WHO i zwiększyła dystans do 390 m w teście 6-minutowego chodu. Poprawie uległy również parametry hemodynamiczne pacjentki.</p>

Badanie	Charakterystyka	Wyniki
	<p>jako terapię pomostową przed przeszczepieniem płuc.</p> <p>Leczenie farmakologiczne obejmowało skojarzenie doustnego riocyguatu (miareczkowanego od 3 mg do 7,5 mg dziennie) i podskórnego treprostynilu (w maksymalnej tolerowanej dawce 30 ng/kg/min).</p>	
<p>Thurber 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono</p>	<p>Opis 1 przypadku z CTEPH</p> <p>42-letni mężczyzna rasy kaukaskiej z paraplegią T12 powiklaną przez przewlekłe odleżyny 4 stopnia, z zapaleniem kości i CTEPH (IV klasa czynnościowa z istotną dysfunkcją prawej komory). Pacjent został przyjęty do szpitala z powodu hipotensji. Dotychczasowe leczenie obejmowało podawany dożylnie treprostynil w dawce 17 ng/kg/min przez pompę ambulatoryjną, riocyguat 2,5 mg trzy razy dziennie i inne. Pacjent nie przyjmował innych niż wymienione w badaniu leków oraz nie otrzymywał leczenia nefarmakologicznego, które mogłoby wpłynąć na stan CTEPH. CTEPH rozpoznano u pacjenta 4 lata wcześniej i oceniono jako nieoperacyjne w 2 specjalistycznych ośrodkach chirurgicznych. Początkowo pacjenta leczono tadalafilami w dawce 40 mg dziennie, po około roku od rozpoznania dodano dożylny treprostynil, a tadalafil zamieniono na riocyguat 5 miesięcy później.</p>	<p>Podczas przyjęcia pacjent był w stanie septycznym z powodu masywnych, zakażonych odleżyn i został poddany standardowemu leczeniu wstrząsu septycznego. Po ustabilizowaniu stanu zdrowia pacjent wymagał rozległej opieki nad ranami, jednak zmianę ośrodka uniemożliwiało ciągłe leczenie dożylnym treprostynilem. Aby ułatwić zmianę ośrodka u pacjenta dokonano szybkiego przejścia z dożylnego treprostynilu na doustny seleksypag w formie „cross-taper” w ciągu 6 dni. Riocyguat był kontynuowany zgodnie z wcześniejszymi dawkami. Z powodu pogorszenia objawów pacjent wymagał ponownego przejścia na treprostynil podawany dożylnie. Dwa dni po osiągnięciu docelowej dawki treprostynilu (20 ng/kg/min) powtórne cewnikowanie prawego serca wykazało pewną poprawę hemodynamiki, poprawie uległo również przeciążenie objętościowe i duszność.</p> <p>Pacjent tolerował przejście na treprostynil podawany doustnie przez około 4 miesiące, jednak został odstawiony z powodu nudności i zmodyfikowanych celów opieki. Riocyguat był kontynuowany zgodnie z wcześniejszymi dawkami.</p> <p>Ostatecznie stan kliniczny pacjenta uległ pogorszeniu i pacjent zmarł 3 dni po wypisie ze szpitala.</p> <p>Autorzy zwracają uwagę na fakt, iż opis przypadku jest pierwszym doniesieniem opisującym przejście z dożylnego treprostynilu na seleksypag, jak również konwersję z treprostynilu podawanego pozajelitowo na treprostynil podawany doustnie u pacjenta z CTEPH, a także ilustrujące podejście do zmiany leków z grupy prostanoidów i potencjalne problemy z tym związane. Według autorów badania konieczne są dodatkowe obserwacje, aby lepiej zrozumieć względną rolę seleksypagu i doustnego treprostynilu w odniesieniu do porównywalnej skuteczności i tolerancji.</p>

Skróty: BPA – balonowa angioplastyka tętnic płucnych (ang. balloon pulmonary angioplasty); CTEPH – przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension); PAH - tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension); PEA – endarterektomia płucna (ang. pulmonary endarterectomy); PH - nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension)

7.3.2. Komentarz do analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania retrospektywne i jeden opis przypadku dla populacji i interwencji zgodnej z grupą A (patrz tabela nr 14) oraz dwa opisy przypadków dla populacji i interwencji zgodnej z grupą B. Odnalezione dowody cechuje niska wiarygodność. Dla populacji i interwencji zgodnych z grupą C, D i E nie odnaleziono dowodów naukowych.

W ramach przeglądu odnaleziono szereg prac przedstawiających wyniki przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy; badań RCT oraz niższej jakości badań prospektywnych oraz wyników z rejestrów. W żadnej z odnalezionych prac nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów i odpowiednich interwencji omawianych w niniejszym opracowaniu. Dla pełniejszego przedstawienia obrazu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania omawianych interwencji ogółem w leczeniu

CTEPH, poniżej przedstawiono zarys ww. opisanych prac oraz pierwotne dowody dot. treprostynilu omawiane w AWA Trepulmix (OT.4231.32.2022).

Odnalezione przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy:

- **Chen 2021** - Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową dot. porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych w CTEPH. Celem badania było porównanie wszystkich leków ukierunkowanych na PAH, które są stosowane w leczeniu CTEPH i uszeregowanie ich skuteczności poprzez zastosowanie metaanalizy sieciowej. Do przeglądu włączono wyłącznie badanie rejestracyjne riocyguatu CHEST-1 oraz badanie rejestracyjne treprostynilu CTREPH. W metaanalizie nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Wang 2021** - Przegląd systematyczny z metaanalizą dot. leczenia riocyguatem nadciśnienia płucnego. Celem badania była ocena konkretnego wpływu riocyguatu na wszystkie rodzaje nadciśnienia płucnego. Do przeglądu włączono następujące badania: CHEST-1 i CHEST-2 (Ghofrani 2013) oraz Kim 2017 (wyniki parametrów hemodynamicznych z badania CHEST-1, brak wyników dla IV klasy czynnościowej WHO). Ponadto włączono badania Bonderman 2013, Bonderman 2014 oraz Nathan 2019, w których badaną populacją nie byli pacjenci z CTEPH. W metaanalizie nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Ying 2021** - Przegląd systematyczny z metaanalizą dot. skuteczności i bezpieczeństwa riocyguatu w leczeniu CTEPH. Do przeglądu włączono następujące badania: CHEST-1 i CHEST-2 (Ghofrani 2013), Simonneau 2015 (długoterminowe badanie przedłużające (CHEST-2)), Marra 2018 (brak pacjentów z CTEPH w IV klasie czynnościowej WHO), Wang 2016 (podgrupa populacji chińskiej z badania CHEST-1, brak pacjentów z CTEPH w IV klasie czynnościowej WHO). W metaanalizie nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Wang 2019** - Przegląd systematyczny z metaanalizą dot. balonowej angioplastyki płucnej w porównaniu do riocyguatu u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH. Celem badania była ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa balonowej angioplastyki płucnej vs. riocyguat u chorych z nieoperacyjnym CTEPH. Do przeglądu z ramienia riocyguatu włączono badania: CHEST-1 oraz CHEST-2 (Ghofrani 2013), Simonneau 2015 (długoterminowe rozszerzone badanie (CHEST-2)), Ghofrani 2010 i Yamamoto 2017 (brak pacjentów z CTEPH w IV klasie czynnościowej WHO), Kim 2017 (wyniki parametrów hemodynamicznych z badania CHEST-1, brak wyników dla IV klasy czynnościowej WHO), McLaughlin 2017 (wczesny dostęp, brak wyników dla IV klasy czynnościowej WHO). W metaanalizie nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Zhang 2019** - Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT dot. ukierunkowanego leczenia CTEPH. Celem badania było określenie skuteczności klinicznej ukierunkowanych interwencji terapeutycznych w CTEPH. Do przeglądu z ramienia riocyguatu włączono jedynie badania CHEST-1 oraz CHEST-2 (Ghofrani 2013). W metaanalizie nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Zhao 2018** - Przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT dot. wpływu leczenia riocyguatem na tętnicze nadciśnienie płucne. Do przeglądu włączono badania: CHEST-1 i CHEST-2 (Ghofrani 2013) oraz Kim 2017 (wyniki parametrów hemodynamicznych z badania CHEST-1, brak wyników dla IV klasy czynnościowej WHO). Ponadto włączono badanie Ghofrani 2013, w którym badaną populacją nie byli pacjenci z CTEPH. W metaanalizie nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Wardle 2016** - Przegląd systematyczny dot. oceny skuteczności stymulatorów cykazy guanylowej w leczeniu nadciśnienia płucnego. Do przeglądu włączono badania CHEST-1 oraz CHEST-2. Pozostałe badania włączone do przeglądu nie odpowiadały populacji określonej w proponowanym programie lekowym. W przeglądzie systematycznym nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Garnock-Jones 2014** - Przegląd systematyczny dot. stosowania riocyguatu u pacjentów z CTEPH oraz PAH. Celem badania było dokonanie przeglądu dostępnych właściwości farmakologicznych doustnego riocyguatu oraz ocena jego skuteczności klinicznej i tolerancji u dorosłych pacjentów z CTEPH lub PAH. Do przeglądu włączono wyłącznie badanie rejestracyjne riocyguatu CHEST-1. W przeglądzie systematycznym nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.

Pozostałe dowody:

- **CHEST-1 oraz CHEST-2 (Ghofrani 2013)** - Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo badanie III fazy oceniające riocyguat w leczeniu CTEPH. Przedstawione badanie

RCT jest badaniem rejestracyjnym riocyguatu w leczeniu CTEPH. W wyjściowej charakterystyce badanej populacji odnotowano łącznie 10 pacjentów z IV klasą czynnościową WHO (odpowiednio RIOC n=8 vs. PLC n=2). W badaniu nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentów z IV klasą czynnościową WHO. Nie odniesiono się również do ewentualnych przeciwwskazań lub nietolerancji uczestników badania na treprostynil.

- **CHEST-2 (Simonneau 2015)** - Długoterminowe rozszerzone badanie CHEST-2 dot. stosowania riocyguatu w leczeniu CTEPH. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji riocyguatu wraz z oceną klasy czynnościowej WHO i wyniku testu 6-minutowego chodu jako eksploracyjnych punktów końcowych. Do analizy włączono 237 pacjentów CTEPH, z czego 3 pacjentów (wskazana w publikacji łączna liczba pacjentów równa n=236) w momencie rozpoczęcia badania było w IV klasie czynnościowej WHO. Dla pacjentów z IV klasą czynnościową WHO nie przedstawiono odrębnych wyników oraz nie podano informacji nt. klas czynnościowych WHO pacjentów, którzy zmarli w trakcie analizy. W badaniu nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **McLaughlin 2017** - Wyniki z badania wczesnego dostępu dot. stosowania riocyguatu u pacjentów z CTEPH. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji riocyguatu wraz z oceną klasy czynnościowej WHO i wyniku testu 6-minutowego chodu jako eksploracyjnych punktów końcowych. Do analizy włączono 216 (72%) pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH i 84 (28%) pacjentów z nawracającym CTEPH, z czego 8 (3%) z nich było w IV klasie czynnościowej WHO. Dla pacjentów z IV klasą czynnościową WHO nie przedstawiono odrębnych wyników. W badaniu nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Ghofrani 2020 (rejestr EXPERT)** - Ostateczne dane z rejestru EXPERT dot. bezpieczeństwa leczenia riocyguatem pacjentów z CTEPH. Celem badania było monitorowanie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania riocyguatu w praktyce klinicznej. Do analizy włączono 956 pacjentów z CTEPH, z czego 3% pacjentów było w IV klasie czynnościowej WHO. W badaniu odnotowano również 1 (0,2%) pacjenta, przyjmującego terapię skojarzoną doustnego riocyguatu z podawanym dożylnie treprostynilem. Zarówno dla pacjentów z IV klasą czynnościową WHO, jak i dla terapii skojarzonej RIOC + TRE w badaniu nie przedstawiono odrębnych wyników. Nie odniesiono się również do ewentualnych przeciwwskazań lub nietolerancji uczestników badania na treprostynil. W badaniu nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.
- **Hoper 2020 (rejestr EXPERT)** - Ostateczne dane z rejestru EXPERT dot. bezpieczeństwa leczenia riocyguatem pacjentów z PAH. Celem badania było monitorowanie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania riocyguatu w praktyce klinicznej. Do analizy włączono 956 pacjentów z CTEPH, z czego 6,7% pacjentów było w IV klasie czynnościowej WHO. W badaniu odnotowano również 3 (1,7%) pacjentów w grupie wcześniej leczonej riocyguatem oraz 1 (0,7%) pacjenta nowo leczonego riocyguatem, przyjmujących terapię skojarzoną doustnego riocyguatu z podawanym dożylnie treprostynilem. Zarówno dla pacjentów z IV klasą czynnościową WHO, jak i dla terapii skojarzonej RIOC + TRE w badaniu nie przedstawiono odrębnych wyników. Nie odniesiono się również do ewentualnych przeciwwskazań lub nietolerancji uczestników badania na treprostynil. W badaniu nie przedstawiono wyników istotnych dla treści ocenianego zlecenia.

Dowody pierwotne włączone do AWA Trepulmix (OT.4231.32.2022):

Do AWA Trepulmix włączono jedno randomizowane badanie kliniczne Sadushi-Kolici 2019 (badanie CTREPH), w którym porównano stosowanie TRE w wysokiej dawce z TRE w niskiej dawce (odpowiadającej placebo); dwa badania, na potrzeby porównania pośredniego w których przedstawiono wyniki porównania RIOC vs PLC (CHEST-1 i CHEST-2) oraz trzy badania o niższej jakości: Sadushi-Kolici 2012 (kohortowe, obserwacyjne, jednoosrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną); Skoro-Sajer 2007 (badanie obserwacyjne, kohortowe, z historyczną grupą kontrolną) i Lang 2006 (Retrospektywne, jednoramienne, otwarte).

Podstawowe ograniczenia badania CTREPH wskazane w AWA Trepulmix, w kontekście propozycji zmian z programie lekowym to:

- Populacja pacjentów włączonych do badania CTREPH nie odpowiada w pełni populacji zdefiniowanej w ramach propozycji programu lekowego, kryteria włączenia nie obejmowały m.in.: przeciwwskazań do dołączenia RIOC w ramach terapii skojarzonej (IV klasa WHO); nietolerancji na RIOC w monoterapii (II i III klasa WHO). Tym samym brak jest wyników dot. skut. i bezp., dla wskazanych subpopulacji. W badaniu terapię skojarzoną RIOC i TRE (w wysokiej dawce) stosowało łącznie 3 pacjentów (6%) – nie przedstawiono oddzielnie wyników leczenia tych pacjentów. Dlatego należy uznać, że brak jest danych dot. leczenia pacjentów terapią skojarzoną RIOC+TRE w populacji pacjentów

z niewystarczającą skutecznością leczenia RIOC w monoterapii (II i III klasa WHO) oraz w populacji pacjentów w IV klasie czynnościowej. Dodatkowo można wskazać, że niewystarczającą skuteczność leczenia RIOC w monoterapii nie stanowiła jednego z kryteriów włączenia do badania.

- W badaniu CTREPH pacjenci w II klasie czynnościowej stanowili łącznie 6% populacji pacjentów. M.in. na podstawie niskiego odsetka pacjentów we wskazanej klasie czynnościowej EMA uznała, że lek Trepulmix nie powinien być zarejestrowany w tej populacji pacjentów. Dodatkowo można wskazać, że odsetek pacjentów w klasie czynnościowej IV również był niewielki (łącznie w badaniu 8 pacjentów (8%), z czego 3 zostało przypisanych do grupy leczonych TRE w wysokiej dawce).

7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających doustny riocyguat (Adempas) i podskórny treprostynil (Trepulmix) przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów na temat oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Trepulmix (treprostynil).

Na stronie EMA odnaleziono dokument opracowany przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC, ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), w którym poinformowano o aktualizacji planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) po złożeniu końcowego raportu z badania obserwacyjnego oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo leczenia treprostynilem w rzeczywistej praktyce klinicznej w trzech krajach nordyckich⁵. Obowiązujący RMP zawiera wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyko wymieniono hipotensję. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się tendencje do krwawienia. Brakujące informacje dotyczą stosowania treprostynilu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek oraz jednoczesnego podawania z inhibitorami/induktorami CYP2C8⁶.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁷, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leków zawierających substancję czynną treprostynil od czasu wprowadzenia leku na rynek to 67 358. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zgon – 5 627; zmęczenie – 4 368; ból w miejscu podania – 3 391); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym duszność – 10 934; kaszel – 4 581; tętnicze nadciśnienie płucne – 2 516); zaburzenia żołądka i jelit (w tym biegunka – 7 176; nudności – 6 712; wymioty – 3 351); zaburzenia układu nerwowego (w tym ból głowy – 8 998; zawroty głowy – 4 436; omdlenie – 1 423).

Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leków zawierających substancję czynną riocyguat od czasu wprowadzenia leku na rynek to 12 987. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zgon – 2 681; zmęczenie – 1 197; obrzęk obwodowy – 839); zaburzenia żołądka i jelit (w tym nudności – 1 482; biegunka – 1 310; wymioty – 795); zaburzenia układu nerwowego (w tym ból głowy – 1 795; zawroty głowy – 1 746; omdlenie – 388).

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-10-13-january-2022_en.pdf [dostęp: 15.02.2023 r.]

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trepulmix-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [dostęp: 15.02.2023 r.]

⁷ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 28.10.2022 r.]

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących treprostynil i riocyguat (niezależnie od wskazania) odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 16. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków	
	treprostynil	riocyguat
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	12 054	1 245
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11 578	1 020
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7 959	480
Zaburzenia żołądka i jelit	6 254	827
Zaburzenia układu nerwowego	5 814	743
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 446	434
Badania diagnostyczne	5 089	631
Zaburzenia serca	4 579	401
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 107	325
Zaburzenia naczyniowe	3 158	564
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 744	367
Kwestie związane z produktem	1 726	64
Zaburzenia psychiczne	1 476	168
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 344	158
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 358	165
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 302	256
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	817	122
Zaburzenia w obrębie oka	546	89
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	536	53
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	533	61
Zaburzenia układu immunologicznego	512	42
Zaburzenia ucha i błędna ka	266	72
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	173	34
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	151	15
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	121	3
Uwarunkowania społeczne	120	27
Zaburzenia endokrynologiczne	84	13

Z danych na dzień 15.02.2023⁸⁹ r. wśród chorych stosujących treprostynil (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 12 054; zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 11 578; zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 7 959; zaburzeniami żołądka i jelit – 6 254 oraz zaburzeniami układu nerwowego – 5 814. Wśród chorych stosujących riocyguat (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 1 245; zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 1 020; zaburzeniami żołądka i jelit – 827; zaburzeniami układu nerwowego – 743; badaniami diagnostycznymi – 631 oraz zaburzeniami naczyniowymi – 564.

⁸⁹Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for TREPROSTINIL (up to 11/02/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/T> [dostęp: 15.02.2023 r.]

⁹⁰Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for RIOCIGUAT (up to 11/02/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/R> [dostęp: 15.02.2023 r.]

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. w ramach katalogu B. „Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego” obecnie w ramach programu lekowego B.74 (w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w II i III klasie czynnościowej wg WHO) finansowany jest riocyguat.

Produkt ten objęty jest refundacją w ramach grupy limitowej „1138.0, Riocyguat”. Szczegóły dot. finansowania riocyguatu uwzględniono jako załącznik w rodz. 11.5.

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w rozdz. 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej” w 2021 roku w programie B.74 leczono łącznie 336 pacjentów, a łączny koszt ich leczenia wyniósł 27,75 mln PLN (największą składową kosztów był koszt ponoszony na finansowanie RIOCI – 26,15 mln PLN w 2021 roku).

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W związku z brakiem odpowiednich danych klinicznych dot. dawek stosowanych leków oraz długości trwania terapii riocyguatem i treprostynilem w ramach proponowanego programu, odstąpiono od wykonania *de novo* analizy wpływu na budżet skutków wprowadzenia proponowanym zmian w programie lekowym na budżet płatnika.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pacjenci z klasą czynnościową IV i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na terapię treprostynilem

Zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w rozdziale 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej” liczebność grupy chorych z klasą czynnościową IV i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na terapię treprostynilem może wynosić od 1 do 5 pacjentów w skali roku [REDACTED]. Zgodnie z danymi NFZ, średnio w skali roku leczenie RIOG w ramach PL B.74 wynosi ok. 80 tys. PLN na pacjenta. Tym samym można wskazać, że objęcie finansowaniem ww. grupy pacjentów powinno wiązać się z kosztami od ok. 80 tys. PLN do ok. 400 tys. PLN w skali roku.

¹⁰ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun-kat-dgl,8279.html> [dostęp: 02.08.2022 r.]

9. Kluczowe informacje i wnioski

Na podstawie art. 40 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.), pismem z dnia 30.11.2022 r. znak PLR.4506.35.2.2022.KK(EZD) (data wpłynięcia do AOTMiT: 01.12.2022 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne:

- riocyguat,
- treprostynil

w ramach programu lekowego B.74. – „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)” w zakresie wskazania do stosowania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- Riocyguat:
 - klasa czynnościowa IV w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii treprostynilem.
- Treprostynil:
 - klasa czynnościowa II i nietolerowane leczenie riocyguatem stosowanym w leczeniu początkowym.
- Terapia skojarzona treprostynilem i riocyguatem:
 - klasa czynnościowa IV według NYHA/WHO lub
 - klasa II i niewystarczająco skuteczne leczenie riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, odpowiednie ChPL, opinie ekspertów klinicznych oraz przeprowadzony przegląd systematyczny. Zmiany liczebności populacji zostały oparte o opinie ekspertów klinicznych, dane NFZ oraz poprzednie opracowanie Agencji ws. objęcia refundacją leku Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego B.74. (analiza weryfikacyjna OT.4231.32.2022).

Jednocześnie, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm., pismem znak PLR.4506.35.2.2022.KK(EZD) (data wpłynięcia do AOTMiT: 01.12.2022 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.74. – „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”

oraz wpływu proponowanych zmian na obciążenie budżetu płatnika publicznego.

Ocena powyższych zmian zostanie przeprowadzona w oddzielnym raporcie (OT.4220.39.2022).

Poniżej zaprezentowano, w sposób skrótowy, tabelę podsumowującą dane poddane analizie. Zgodność względem zmian zaznaczono kolorem zielonym, niezgodność kolorem czerwonym, uwagi do zapisów kolorem żółtym, a brak informacji kolorem szarym, bez koloru pozostały komórki stanowiące komentarz Agencji i zmiany o charakterze formalnym/ porządkującym.

Tabela 19. Skrókowa tabela podsumowująca zasadność zmian w PL B.74. względem ChPL, opinii ekspertów oraz rekomendacji klinicznych

Lp.	Aktualna treść programu lekowego	Proponowana treść programu lekowego	Zapisy ChPL	Opinie ekspertów	Rekomendacje kliniczne	Komentarz Agencji
Zakres świadczenia - Świadczeniobiorcy						
1	1. Kryteria kwalifikacji (...) 4) klasa czynnościowa: od II do III według WHO, 5) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Kryteria ogólne (...) 4) klasa czynnościowa: od II do III według WHO, 5) 4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	-	-	-	Zmiana porządkująca względem zmian nr 2 podpunkt a) oraz nr 5.
2	Brak zapisu.	1. Kryteria kwalifikacji (...) 1.2. Kryteria szczegółowe 1.2.1 Monoterapia riocyguatem a) klasa czynnościowa II do III według NYHA/WHO b) Klasa czynnościowa IV w przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji terapii treprostynilem	Podpunkt b) produkt leczniczy Adempas jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CTEPH jedynie w ściśle określonych klasach czynnościowych wg WHO: od II do III.	Podpunkt b)	Podpunkt b) Wytyczne ESC/ERS 2022 Brak odniesienia do klas czynnościowych w ramach rekomendacji zastosowania riocyguatu	Podpunkt a) zmiana porządkująca: w obowiązującym programie lekowym B.74. RIOG może być stosowany u pacjentów z klasą czynnościową od II do III wg WHO, co jest zgodnie z populacją zdefiniowaną we wskazaniu rejestracyjnym na podstawie ChPL Adempas; dodanie klasyfikacji czynnościowej wg NYHA stanowi zmianę formalną z uwagi na uwzględnienie wyższej klasyfikacji w obowiązującym programie lekowym. Podpunkt b) ocena w niniejszym raporcie.

3	Brak zapisu.	<p>1. Kryteria kwalifikacji (...)</p> <p>1.2. Kryteria szczegółowe (...)</p> <p>1.2.2 Monoterapia treprostynilem</p> <p>a) klasa czynnościowa IV i przeciwwskazania do dołączenia riocyguatu w ramach terapii skojarzonej lub</p> <p>b) klasa czynnościowa II lub III i nietolerowane leczenie riocyguatem stosowanym w leczeniu początkowym.</p>	<p>Podpunkt b) klasa czynnościowa II: produkt leczniczy Trepulmix jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CTEPH jedynie w ściśle określonych klasach czynnościowych wg WHO: od III do IV.</p>	<p>Podpunkt b) klasa czynnościowa II</p>	<p>Podpunkt b) klasa czynnościowa II wytyczne ESC/ERS 2022: Treprostynil s.c. można rozważyć u pacjentów w III–IV WHO-FC z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/ nawrotowym PH po PEA [Ib, C]; Brak odniesienia do nietolerowania leczenia riocyguatem</p>	<p>Podpunkt a) ocena w raporcie OT.4220.39.2022. Podpunkt b) klasa czynnościowa II: ocena w niniejszym raporcie; klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022.</p>
4	Brak zapisu.	<p>1. Kryteria kwalifikacji (...)</p> <p>1.2. Kryteria szczegółowe (...)</p> <p>1.2.3 Terapia skojarzona treprostynilem i riocyguatem</p> <p>a) klasa czynnościowa IV według NYHA/WHO lub</p> <p>b) klasa II i III i niewystarczająco skuteczne leczenie riocyguatem</p>	<p>Podpunkt a) brak jest zapisu wprost zabraniającego stosowania RIOC/ TRE w ramach terapii skojarzonej, jednocześnie brak jest odniesienia do możliwości stosowania riocyguatu z treprostynilem, w</p>	<p>Podpunkt a)</p>	<p>Podpunkt a); Podpunkt b) klasa czynnościowa II wytyczne ESC/ERS 2022: można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej riocyguat/ PDE5i, ERA lub treprostynil. W wytycznych nie odniesiono się do</p>	<p>Podpunkt a) ocena w niniejszym raporcie. Podpunkt b) klasa czynnościowa II: ocena w niniejszym raporcie; klasa czynnościowa III: ocena w raporcie OT.4220.39.2022</p>

		stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.	<p>klasie czynnościowej IV wg WHO, zapisy nie odnoszą się również do klasyfikacji NYHA.</p> <p>Podpunkt b) klasa czynnościowa II: brak jest zapisu wprost zabraniającego stosowania RIOG/TRE w ramach terapii skojarzonej, jednocześnie brak jest odniesienia do możliwości stosowania riocyguatu z treprostynilem w klasie czynnościowej II w przypadku niewystarczająco skutecznego leczenia riocyguatem stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym.</p>		<p>klas czynnościowych.. W wytycznych nie odniesiono się do klas czynnościowych.</p> <p>Podpunkt b) klasa czynnościowa II: Zapis wątpliwy dla pacjentów w II klasie czynnościowej. Nie ma dowodów naukowych, aby takie postępowanie u chorych w II klasie czynnościowej było uzasadnione i bezpieczne (zwłaszcza w kontekście terapii skojarzonej).</p>	
5	Brak zapisu.	<p>1. Kryteria kwalifikacji (...)</p> <p>1.2. Kryteria szczegółowe (...)</p> <p>Ogólne i szczegółowe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	-	-	-	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
6	<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia riocyguatem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu</p>	<p>2.3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia riocyguatem dostępnymi schematami w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	-	-	-	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
7	3. Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do włączania do programu	3.4. Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do włączania do programu	-	-	-	Punkt 4. Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.

	<p>Wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (...) 9) brak skuteczności leczenia – jako kryterium wyłączenia.</p>	<p>Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do terapii podlegają ocenie lekarza prowadzącego i powinny być dostosowane do indywidualnego profilu pacjenta. 4.1. Leczenie riocyguatem Wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (...) 9) brak skuteczności leczenia – jako kryterium wyłączenia.</p>				<p>Podpunkt 4.1. zmiana porządkująca w wyniku zmiany nr 4 usunięto zapis umożliwiający wyłączenie pacjentów z programu w przypadku braku skutecznego leczenia RIOG z uwagi na możliwość przejścia pacjentów (w klasie II i III z niewystarczająco skutecznym leczeniem RIOG stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym) na terapię skojarzoną RIOG i TRE.</p>
8	Brak zapisu	<p>4.2. Leczenia treprostynilem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) Choroba zarostowa żył płucnych; 3) Ciężka niewyrównana lewokomorowa niewydolność serca; 4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali ChildaPugha); 5) Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, uszkodzenie przewodu pokarmowego lub inny rodzaj krwawienia z przewodu pokarmowego; 6) Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym; 7) Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna dławica piersiowa; 	-	-	-	<p>Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.</p>

		<p>8) Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy;</p> <p>9) Ciężkie arytmie;</p> <p>10) Epizody naczyniowo-mózgowe (np. przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu) w ciągu ostatnich trzech miesięcy;</p> <p>Jednoczesne podawanie z innymi prostanoidami.</p>				
Zakres świadczenia – Schemat dawkowania leków w programie						
9	Schemat dawkowania riocyguatu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.	<p>2. Dawkowanie riocyguatu</p> <p>Schemat dawkowania riocyguatu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	-	-	-	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
10	Brak zapisu	<p>2. Dawkowanie treprostynilu</p> <p>2.1 Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:</p> <p>a) stanu pacjenta;</p> <p>b) odpowiedzi na leczenie;</p> <p>c) tolerancji leczenia.</p>	-	-	-	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
11	Brak zapisu	<p>2. Dawkowanie treprostynilu (...)</p> <p>Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.</p>	-	-	-	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
12	Brak zapisu	<p>2. Dawkowanie treprostynilu</p> <p>Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w ChPL.</p>	-	-	-	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
Zakres świadczenia – Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu						
13	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) Badania nieinwazyjne:</p> <p>b) ocena klasy czynnościowej według NYHA,</p> <p>(...)</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia początkowego</p> <p>1) Badania nieinwazyjne:</p>	-	-	-	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.

	<p>4. Monitorowanie leczenia (...)</p> <p>1) Badania nieinwazyjne: b) ocena klasy czynnościowej według NYHA, (...)</p>	<p>2. ocena klasy czynnościowej według NYHA/WHO, (...)</p> <p>4. Monitorowanie leczenia (...)</p> <p>1) Badania nieinwazyjne: b) ocena klasy czynnościowej według NYHA/WHO, (...)</p>				
14	<p>1. Badania przy kwalifikacji (...)</p> <p>3) Badania obrazowe: b) (...) oraz jedno z trzech niżej wymienionych badań: d) (...) e) (...) f) (...)</p> <p>W przypadku uczulenia na barwnik stosowany w arteriografii (...)</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji (...)</p> <p>3) Badania obrazowe: b) (...) oraz jedno z trzech niżej wymienionych badań: d) b) (...) e) c) (...) f) d) (...)</p> <p>W przypadku uczulenia na barwnik kontrast stosowany w arteriografii (...)</p>	-	-	-	Zmiana porządkująca, polegająca na kontynuacji numerowania podpunktów z punktu 3) oraz zmiana formalna polegająca użyciu odpowiednia słowa „barwnik” w opisie badań obrazowych stosowanych przy kwalifikacji do leczenia początkowego w programie.
15	<p>3. Monitorowanie leczenia</p> <p>W okresie dostosowywania dawki wizyty kontrolne odbywają się co 2 tygodnie +/- 2 dni. W uzasadnionych przypadkach możliwe jest przeprowadzenie wizyty dostosowującej dawkę przez lekarza (...)</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>W okresie dostosowywania dawki riocyguatu wizyty kontrolne odbywają się co do zasady co 2 tygodnie +/- 2 dni. W uzasadnionych przypadkach możliwe są kilkudniowe odstępstwa jak również możliwe jest przeprowadzenie wizyty dostosowującej dawkę przez lekarza (...)</p>	-	-	-	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
16	<p>5. Monitorowanie leczenia (...)</p> <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. (...)</p>	<p>5. Monitorowanie leczenia (...)</p> <p>Do monitorowania leczenia można wykorzystać również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w innych sytuacjach np. w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. (...)</p>	-	-	-	Zmiana formalna, polegająca na dodaniu wyrażenia w celu podkreślenia możliwości wykorzystania badań do monitorowania leczenia w innych sytuacjach niż rutynowa kontrola.

17	<p>3. Monitorowanie leczenia (...)</p> <p>2) Badania inwazyjne:</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (...)</p> <p>- na podstawie decyzji lekarza (...)</p> <p>- dla celów kwalifikacji do plastyki naczyń płucnych, eskalacji farmakoterapii lub przeszczepu płuc, jeśli terapia taka jest rozważana i możliwa.</p>	<p>3. Monitorowanie leczenia (...)</p> <p>2) Badania inwazyjne:</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (...)</p> <p>c) –na podstawie decyzji lekarza (...)</p> <p>d) –dla celów kwalifikacji do plastyki naczyń płucnych, eskalacji farmakoterapii (dołączenie treprostynilu do riocyguatu lub zamiana riocyguatu na treprostynil) lub przeszczepu płuc, jeśli terapia taka jest rozważana i możliwa.</p>	-	-	-	Zmiana porządkująca w wyniku zmian nr 3-4.
18	Brak zapisu	<p>3. Monitorowanie leczenia (...)</p> <p>2) Badania inwazyjne:</p> <p>(...)</p> <p>Modyfikacje terapii związane z nietolerancją któregoś z leków nie wymagają powtarzania badań kwalifikacyjnych.</p>	-	-	-	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022.
19	Brak zapisu	<p>3. Monitorowanie leczenia (...)</p> <p>2) Badania inwazyjne:</p> <p>(...)</p> <p>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.</p>	-	-	-	Ocena w raporcie OT.4220.39.2022..

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań najwyższej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zgodnych z kryteriami włączenia i wykluczenia badań do analizy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania retrospektywne i jeden opis przypadków dla populacji i interwencji zgodnej z grupą A (patrz poniżej) oraz dwa opisy przypadków dla populacji i interwencji zgodnej z grupą B wskazujące na korzyści z zastosowanych terapii. Dla populacji i interwencji zgodnych z grupą C, D i E nie odnaleziono dowodów naukowych. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Opis badań włączonych do analizy, dorośli pacjenci z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym:

- w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na TRE
→ Interwencja: RIOC w monoterapii [grupa A, off label];

Badania retrospektywne: **Spilimbergo 2022** [n/N=3/17 (17,6%) w IV klasie WHO, brak odniesienia do przeciwwskazań lub złej tolerancji na TRE] oraz **Darocha 2018** [n=N=1/28 (3,6%) w IV klasie WHO, brak odniesienia do przeciwwskazań lub złej tolerancji na TRE].

Opis przypadku: **Ortiz-Bautista 2015** [brak odniesienia do przeciwwskazań lub złej tolerancji na TRE];

- w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO
→ Interwencja: RIOC + TRE (terapia skojarzona) [grupa B, off label dla RIOC, on label dla TRE];

Opisy przypadków: **Sławek-Szmyt 2022** i **Thurber 2017** [złożona historia leczenia, RIOC+TRE nie w pierwszej linii leczenia].

- w IV klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i przeciwwskazaniami do dołączenia RIOC w ramach terapii skojarzonej,

→ Interwencja: TRE w monoterapii [grupa C, on label];

Nie odnaleziono badań.

- w II i III klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i niewystarczająco skutecznie leczonych RIOC stosowanym w monoterapii w leczeniu początkowym

→ Interwencja: RIOC + TRE (terapia skojarzona) [grupa D, dla II WHO (off label – TRE, on label - RIOC); dla III WHO (TRE i RIOC, on label)];

Nie odnaleziono badań.

- w II i III klasie czynnościowej wg NYHA/WHO i nietolerancją na leczenie RIOC stosowanym w leczeniu początkowym

→ Interwencja: TRE w monoterapii [grupa E, II WHO - off label; III WHO – on label].

Nie odnaleziono badań.

W ramach przeglądu odnaleziono szereg prac przedstawiających wyniki przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy; badań RCT oraz niższej jakości badań prospektywnych oraz wyników z rejestrów. W żadnej z odnalezionych prac nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów i odpowiednich interwencji omawianych w niniejszym opracowaniu.

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w rozdz. 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej” w 2021 roku w programie B.74 leczono łącznie 336 pacjentów, a łączny koszt ich leczenia wyniósł 27,75 mln PLN (największą składową kosztów był koszt ponoszony na finansowanie RIOC – 26,15 mln PLN w 2021 roku).

W związku z brakiem odpowiednich danych klinicznych dot. dawek stosowanych leków oraz długości trwania terapii riocyguatem i treprostynilem w ramach proponowanego programu, odstąpiono od wykonania *de novo* analizy wpływu na budżet skutków wprowadzenia proponowanym zmian w programie lekowym na budżet płatnika.

Pacjenci z klasą czynnościową IV i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na terapię treprostynilem

Zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w rozdziale 3.2. „Liczebność populacji wnioskowanej” liczebność grupy chorych z klasą czynnościową IV i przeciwwskazaniami lub złą tolerancją na terapię treprostynilem może wynosić od 1 do 5 pacjentów w skali roku [redacted]. Zgodnie z danymi NFZ, średnio w skali roku leczenie RIOC w ramach PL B.74 wynosi ok. 80 tys. PLN na pacjenta. Tym samym można wskazać, że objęcie finansowaniem ww. grupy pacjentów powinno wiązać się z kosztami od ok. 80 tys. PLN do ok. 400 tys. PLN w skali roku.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chen 2021** Chen Y., Li F., Luo J., et al, Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Can Respir J.* 2021 Sep 1;2021:1626971. doi: 10.1155/2021/1626971. PMID: 34512819; PMCID: PMC8426079
- CTREPH** Sadushi-Kolici R., Jansa P., Kopec G. i in., Subcutaneous treprostynil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial, *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 7(3): 239-248.
- Darocha 2018** Darocha S., Banaszkiwicz M., Pietrasik A., i in., Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Ijca* (2018), doi:10.1016/ j.ijcard.2018.07.015
- Garnock-Jones 2014** Garnock-Jones K.P., Riociguat: a review of its use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension or pulmonary arterial hypertension. *Drugs.* 2014 Nov;74(17):2065-78. doi: 10.1007/s40265-014-0317-2. PMID: 25352393
- Ghofrani 2013** Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F., et al, Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):319-29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657. PMID: 23883377
- Ghofrani 2020** Ghofrani H.A., Gomez Sanchez M.A., Humbert M., et al, Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med.* 2021 Mar;178:106220. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106220. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33540340
- Gill 2017** Gill K., Beutner M., Balasubramanian V., Real World Analysis of Riociguat Data (REWARD) for CTEPH from a single center. Division of Pulmonary Disease and Critical Care Medicine, University of California, San Francisco Fresno, CA, USA. Pulmonary Vascular Research Institute World Congress 2017 Scientific Abstracts. *Pulmonary Circulation* 2017; 7(4) 1–32, DOI: 10.1177/2045893217730218
- Hoper 2020** Hoepfer M.M., Gomez Sanchez M.A., Humbert M., et al, Riociguat treatment in patients with pulmonary arterial hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med.* 2020 Dec 3;177:106241. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106241. Epub ahead of print. PMID: 33422952
- McLaughlin 2017** McLaughlin V.V., Jansa P., Nielsen-Kudsk J.E., et al, Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med.* 2017 Dec 28;17(1):216. doi: 10.1186/s12890-017-0563-7. PMID: 29282032; PMCID: PMC5745920
- Ortiz-Bautista 2015** Ortiz-Bautista C., Ochoa-Parra N., Ochoa-Parra P., et al, Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with riociguat: A case study. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Volume 34, Issue 12, 2015, Pages 777.e1-777.e5, ISSN 0870-2551, <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.06.011>
- Simonneau 2015** Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A., et al, Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2015 May;45(5):1293-302. doi: 10.1183/09031936.00087114. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395036
- Sławek-Szmyt 2022** Sławek-Szmyt S., Araszkiwicz A., Grygier M., i in., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated by left main compression syndrome. *Kardiol Pol.* 2022;80(4):499-500. doi: 10.33963/KP.a2022.0067. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258091
- Spilimbergo 2022** Spilimbergo F.B., Assmann T.S., Bellon M., et al, Soluble Guanylate Cyclase Stimulators (Riociguat) in Pulmonary Hypertension: Data from Real-Life Clinical Practice in a 3-Year Follow-Up. *Arq Bras Cardiol.* 2022 May 9;118(6):1059–66. Portuguese, English. doi: 10.36660/abc.20210492. Epub ahead of print. PMID: 35544852; PMCID: PMC9345144
- Thurber 2017** Thurber K.M., Williams B.M., Bates R.E., et al, Transition of Intravenous Treprostynil to Oral Therapy in a Patient with Functional Class IV Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Pharmacotherapy.* 2017 Aug;37(8):e76-e81. doi: 10.1002/phar.1951. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28513869
- Wang 2019** Wang W., Wen L., Song Z., et al, Balloon pulmonary angioplasty vs riociguat in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2019 Aug;42(8):741-752. doi: 10.1002/clc.23212. Epub 2019 Jun 12. Erratum in: *Clin Cardiol.* 2020 Mar;43(3):315-316. PMID: 31188483; PMCID: PMC6671827
- Wang 2021** Wang L., Zhu L., Wu Y., et al, Riociguat therapy for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Oct;10(10):11117-11128. doi: 10.21037/apm-21-2656. PMID: 34763472
- Wardle 2016** Wardle A.J., Seager M.J., Wardle R., et al, Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 2;2016(8):CD011205. doi: 10.1002/14651858.CD011205.pub2. PMID: 27482837; PMCID: PMC8502073
- Ying 2021** Ying M., Song J., Gu S., Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jun 4;100(22):e26211. doi: 10.1097/MD.00000000000026211. PMID: 34087896; PMCID: PMC8183702
- Zhang 2019** Zhang J., Li J.M., Huang Z.S., A meta-analysis of randomized controlled trials in targeted treatments of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Respir J.* 2019 Jul;13(7):467-479. doi: 10.1111/crj.13034. Epub 2019 May 15. PMID: 31059198

- Zhao 2018** Zhao R., Jiang Y., Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension : A meta-analysis of randomized controlled trials. Herz. 2019 Nov;44(7):637-643. English. doi: 10.1007/s00059-018-4697-z. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992431

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Cologne Consensus Conference 2018** Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018, International Journal of Cardiology 272 (2018), 69-78. [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(18\)34354-7/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)34354-7/fulltext) [dostęp: 26.07.2022 r.]
- Daničić 2019** Daničić M, Skoczylas I, Skowron W, i inn. Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne — aktualny stan wiedzy. Choroby Serca i Naczyń 2019, tom 16, nr 3, 151-157. https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/61643 [dostęp: 26.07.2022 r.]
- ERS 2021** Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Eur Respir J 2021; 57: 2002828. <https://erj.ersjournals.com/content/57/6/2002828.long> [dostęp: 26.07.2022 r.]
- ESC/ERS 2022** Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2022; in press: 2200879 [DOI: 10.1183/13993003.00879-2022]. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2022/08/25/13993003.00879-2022.full.pdf> [dostęp: 15.02.2023 r.]
- Ghofrani 2021** Ghofrani HA, D'Armini AM, Kim NH, et al., Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Respiratory Medicine 177 (2021) 106293. [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30433-9/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30433-9/fulltext) [dostęp: 26.07.2022 r.]
- ISHLT 2021** Perrot M, Gopalan D, Jenkins D, et al., Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – consensus statement from the ISHLT, The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 40, No 11, November 2021, 1302-1326. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(21\)02440-2/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(21)02440-2/fulltext) [dostęp: 15.02.2023 r.]
- UpToDate 2023** Fedullo PF, Mandel J, Finlay G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Initial management and evaluation for pulmonary artery thromboendarterectomy, 2023 UpToDate. Przegląd literatury aktualny do: styczeń 2023 r.
Fedullo PF, Mandel J, Finlay G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Pulmonary hypertension-specific therapy. 2023 UpToDate. Przegląd literatury aktualny do: styczeń 2023 r.

Pozostałe publikacje

- ChPL Adempas** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas: Ostatnia aktualizacja 16.02.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adempas-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.02.2023 r.]
- ChPL Trepulmix** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trepulmix: Ostatnia aktualizacja 23.01.2023 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trepulmix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.02.2023 r.]
- Kopeć 2021** Kopeć G, Dzikowska-Diduch O, Mroczek E, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the era of modern therapeutic approaches: data from the Polish multicenter registry (BNP-PL). Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:20406223211002961. Published 2021 Mar 25. doi:10.1177/20406223211002961. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010818/pdf/10.1177_20406223211002961.pdf [dostęp: 14.02.2023 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
- OT.4231.32.2022** Analiza Weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją leku Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.32.2022. Data ukończenia: 17 listopada 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/061/AWA/61_AWA_OT_4231.32.2022_Trepulmix_CTEPH_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.02.2023 r.]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji (RIOC+CTEPH+RCT lub PS)

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	chronic thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	3 602
#2	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	67
#3	thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	5 064
#4	thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	99
#5	CTEPH[All Fields]	1 789
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5 123
#7	"riociguat"[Supplementary Concept]	250
#8	riociguat[All Fields]	511
#9	"BAY 63-2521"[All Fields]	27
#10	"BAY-63-2521"[All Fields]	27
#11	"Adempas"[All Fields]	18
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	516
#13	#6 AND #12	217
#14	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind"[Title/Abstract] OR "mask"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 685 554
#15	("systematic"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive"[Title/Abstract] AND ("bibliographic"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journals] OR "evidence report technology assessment summary"[Journals] OR "Evidence report/technology assessment"[Journals] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR "integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psycit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract] OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys"[Title/Abstract] OR "meta analyz"[Title/Abstract] OR "meta analyt"[Title/Abstract] OR "metaanalys"[Title/Abstract] OR "metaanalyz"[Title/Abstract] OR "metaanalyt"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	816 060
#16	#13 AND #14	67
#17	#13 AND #15	27
#18	#16 OR #17	83

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2023r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5 018
#2	chronic thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 829
#3	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	87
#4	thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 809
#5	thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	88
#6	CTEPH.ab,kw,ti	3 721
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 430
#8	exp riociguat	1 741
#9	riociguat.ab,kw,ti	948
#10	BAY 63-2521.ab,kw,ti	42
#11	BAY-63-2521.ab,kw,ti	42
#12	Adempas.ab,kw,ti	23
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 829
#14	#7 AND #13	598
#15	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or "clinical trial, phase iii" or "clinical trial, phase iv" or "controlled clinical trial" or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7 trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	1 581 965
#16	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	836 531
#17	#14 AND #15	187
#18	#14 AND #16	33
#19	#17 OR #18	195

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2023r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(chronic thromboembolic pulmonary hypertension)	386
#2	(chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension)	11
#3	(thromboembolic pulmonary hypertension)	454
#4	(thrombo-embolic pulmonary hypertension)	16
#5	(CTEPH)	229
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	475
#7	[riociguat] explode all trees	0
#8	(riociguat)	245
#9	("BAY 63-2521")	25

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	("BAY-63-2521")	25
#11	("Adempas")	14
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	246
#13	#6 AND #12	89

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji (TRE+CTEPH aktualizacja)

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	chronic thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	3 602
#2	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	67
#3	thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	5 064
#4	thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	99
#5	CTEPH[All Fields]	1 789
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5 123
#7	"treprostynil"[Supplementary Concept]	431
#8	treprostynil[All Fields]	730
#9	"((1R,2R,3AS,9AS)-2-hydroxy-1-((3S)-3-hydroxyoctyl)-2,3,3A,4,9,9A-hexahydro-1H-cyclopent(b)naphthalen-5-yl)oxy)acetate"[All Fields]	0
#10	"Orenitram"[All Fields]	5
#11	"UT-15"[All Fields]	168
#12	"UT-15C"[All Fields]	9
#13	"Remodulin"[All Fields]	25
#14	"Trepulmix"[All Fields]	0
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	893
#16	#6 AND #15	36
#17	#6 AND #17 Filters: from 2022/7/25 - 2023/2/3	2

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5 018
#2	chronic thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 829
#3	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	87
#4	thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 809
#5	thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	88
#6	CTEPH.ab,kw,ti	3 721
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 430
#8	exp treprostynil	2 037
#9	treprostynil.ab,kw,ti	1 462
#10	"((1R,2R,3AS,9AS)-2-hydroxy-1-((3S)-3-hydroxyoctyl)-2,3,3A,4,9,9A-hexahydro-1H-cyclopent(b)naphthalen-5-yl)oxy)acetate.ab,kw,ti	0
#11	Orenitram.ab,kw,ti	10
#12	UT-15.ab,kw,ti	17

#13	UT-15C.ab,kw,ti	18
#14	Remodulin.ab,kw,ti	68
#15	Trepulmix.ab,kw,ti	0
#16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 460
#17	#7 AND #16	196
#18	limit 17 to yr="2022 -Current"	21

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2023r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(chronic thromboembolic pulmonary hypertension)	386
#2	(chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension)	11
#3	(thromboembolic pulmonary hypertension)	454
#4	(thrombo-embolic pulmonary hypertension)	16
#5	(CTEPH)	229
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	475
#7	[treprostinil] explode all trees	0
#8	(treprostinil)	248
#9	("((1R,2R,3AS,9AS)-2-hydroxy-1-((3S)-3-hydroxyoctyl)-2,3,3A,4,9,9A-hexahydro-1H-cyclopent(b)naphthalen-5-yl)oxy)acetate")	0
#10	("Orenitram")	1
#11	("UT-15")	3
#12	("UT-15C")	26
#13	("Remodulin")	17
#14	("Trepulmix")	0
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	252
#16	#6 AND #15	9
#17	# 16 limit from 2022/7/25	0

11.3. Strategie wyszukiwania publikacji (RIOCI+IV WHO/NYHA+CTEPH)

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	chronic thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	3 606
#2	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	67
#3	thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	5 070
#4	thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	99
#5	CTEPH[All Fields]	1 792
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5 129
#7	"riociguat"[Supplementary Concept]	250
#8	riociguat[All Fields]	512
#9	"BAY 63-2521"[All Fields]	27
#10	"BAY-63-2521"[All Fields]	27
#11	"Adempas"[All Fields]	18
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	517
#13	"IV"[All Fields]	512 306
#14	#6 AND #12 AND #13	17

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5 026
#2	chronic thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 839
#3	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	87
#4	thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 818
#5	thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	88
#6	CTEPH.ab,kw,ti	3 727
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 441
#8	exp riociguat	1 747
#9	riociguat.ab,kw,ti	950
#10	BAY 63-2521.ab,kw,ti	42
#11	BAY-63-2521.ab,kw,ti	42
#12	Adempas.ab,kw,ti	23
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 836
#14	IV.ab,kw,ti	670 585
#15	#7 AND #13 AND #14	46

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2023r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(chronic thromboembolic pulmonary hypertension)	386
#2	(chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension)	11
#3	(thromboembolic pulmonary hypertension)	454
#4	(thrombo-embolic pulmonary hypertension)	16
#5	(CTEPH)	229
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	475
#7	[riociguat] explode all trees	0
#8	(riociguat)	245
#9	("BAY 63-2521")	25
#10	("BAY-63-2521")	25
#11	("Adempas")	14
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	246
#13	("IV")	94 864
#14	#6 AND #12 AND #13	7

11.4. Strategie wyszukiwania publikacji (RIOC+TRE+CTEPH)

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 10.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	chronic thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	3 607
#2	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	67
#3	thromboembolic pulmonary hypertension[All Fields]	5 071

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	thrombo-embolic pulmonary hypertension[All Fields]	99
#5	CTEPH[All Fields]	1 792
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5 130
#7	"treprostynil"[Supplementary Concept]	431
#8	treprostynil[All Fields]	730
#9	"((1R,2R,3AS,9AS)-2-hydroxy-1-((3S)-3-hydroxyoctyl)-2,3,3A,4,9,9A-hexahydro-1H-cyclopent(b)naphthalen-5-yl)oxy)acetate"[All Fields]	0
#10	"Orenitram"[All Fields]	5
#11	"UT-15"[All Fields]	169
#12	"UT-15C"[All Fields]	9
#13	"Remodulin"[All Fields]	25
#14	"Trepulmix"[All Fields]	0
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	894
#16	"riociguat"[Supplementary Concept]	250
#17	riociguat[All Fields]	512
#18	"BAY 63-2521"[All Fields]	27
#19	"BAY-63-2521"[All Fields]	27
#20	"Adempas"[All Fields]	18
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	517
#22	#6 AND #15 AND #21	13

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.02.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp chronic thromboembolic pulmonary hypertension	5 026
#2	chronic thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 839
#3	chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	87
#4	thromboembolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	4 818
#5	thrombo-embolic pulmonary hypertension.ab,kw,ti	88
#6	CTEPH.ab,kw,ti	3 727
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 441
#8	exp treprostynil	2 040
#9	treprostynil.ab,kw,ti	1 461
#10	"((1R,2R,3AS,9AS)-2-hydroxy-1-((3S)-3-hydroxyoctyl)-2,3,3A,4,9,9A-hexahydro-1H-cyclopent(b)naphthalen-5-yl)oxy)acetate".ab,kw,ti	0
#11	Orenitram.ab,kw,ti	10
#12	UT-15.ab,kw,ti	17
#13	UT-15C.ab,kw,ti	18
#14	Remodulin.ab,kw,ti	68
#15	Trepulmix.ab,kw,ti	0
#16	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	2 463
#17	exp riociguat	1 747
#18	riociguat.ab,kw,ti	950
#19	BAY 63-2521.ab,kw,ti	42
#20	BAY-63-2521.ab,kw,ti	42

#21	Adempas.ab,kw,ti	23
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1 836
#23	#7 AND #16 AND #22	103

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.02.2023r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(chronic thromboembolic pulmonary hypertension)	386
#2	(chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension)	11
#3	(thromboembolic pulmonary hypertension)	454
#4	(thrombo-embolic pulmonary hypertension)	16
#5	(CTEPH)	229
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	475
#7	[treprostini] explode all trees	0
#8	(treprostynil)	248
#9	("((1R,2R,3AS,9AS)-2-hydroxy-1-((3S)-3-hydroxyoctyl)-2,3,3A,4,9,9A-hexahydro-1H-cyclopent(b)naphthalen-5-yl)oxy)acetate")	0
#10	("Orenitram")	1
#11	("UT-15")	3
#12	("UT-15C")	26
#13	("Remodulin")	17
#14	("Trepulmix")	0
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	252
#16	[riociguat] explode all trees	0
#17	(riociguat)	245
#18	("BAY 63-2521")	25
#19	("BAY-63-2521")	25
#20	("Adempas")	14
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	246
#22	#6 AND #15 AND #21	0

11.5. Wykaz leków zawierających substancje czynne riocyguat lub treprostynil finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 31. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego B.74. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Riociguatum	Adempas, tabl. powl., 0,5 mg	05908229300305	1138.0, Riocyguat	5431,32	5702,89	5702,89	bezpłatny	0
	Adempas, tabl. powl., 1 mg	05908229300336						
	Adempas, tabl. powl., 1,5 mg	05908229300367						
	Adempas, tabl. powl., 2 mg	05908229300398						
	Adempas, tabl. powl., 2,5 mg	05908229300428						

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy