



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane,
20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772
w ramach programu lekowego – Leczenie
tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-28/2012

Data ukończenia: luty 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	NIE	nd	nd
[Redacted]	TAK 08.01.2013	TAK	TAK
[Redacted]	TAK 09.01.2013	TAK	TAK
[Redacted]	TAK 08.01.2013	TAK	TAK
[Redacted]	TAK 23.01.2013	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	nd	nd

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy.

Wykaz skrótów

<p>6MWD - ang. 6-Minute Walk Test Distance; 6-minutowy test marszu</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>APAH - ang. Associated Pulmonary Arterial Hypertension; Tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami</p> <p>AWA - analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI - (ang. Confidence Interval) przedział ufności</p> <p>COMP - ang. Committee for Orphan Medicinal Products; Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych utworzony przy EMA</p> <p>CREST - ang. Calcinosis, Raynaud's syndrome, Esophageal dysfunction, Sclerodactylia, Telangiectasia; Kalcynozą skóry, zespół Raynouda, dysfunkcje przełyku, twardzina skóry palców oraz teleangiektazje</p> <p>CTD - ang. Connective Tissue Diseases; Choroby tkanki łącznej</p> <p>EQ-5D - ang. EuroQuality of Life-5D; Kwestionariusz ogólny do pomiaru stanu zdrowia osób powyżej 12. roku życia w oparciu o pięć kategorii</p> <p>HRQOL - ang. Health related quality of life; Jakość życia związana ze zdrowiem</p> <p>IPAH - ang. Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension; Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne</p> <p>ITT - ang. Intention to Treat analysis; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>Komparator - interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LOCF - ang. Last Observation Carried Forward; Analiza wyników polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji</p> <p>MD - (ang. Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MED - ang. Male Erectile Dysfunction; Zaburzenia wzwodu u mężczyzn</p> <p>MESH - ang. Medical Subject Headings; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych</p> <p>MID - ang. Minimal Important Difference; Minimalna Istotna Różnica</p> <p>mPAP - ang. Mean Pulmonary Arterial Resistance; Średnie ciśnienie w tętnicach płucnych</p> <p>N - Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym</p> <p>n - Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy</p> <p>NAION - ang. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy; Nietętnicza, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego</p> <p>NNH - ang. Number Needed to Harm; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie.</p> <p>NNT - ang. Number Needed to Treat; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.</p> <p>NOS - ang. Not Otherwise Specified; Niesklasyfikowane inaczej</p> <p>NYHA - ang. New York Heart Association; Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p>p - Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)</p> <p>PAH - ang. Pulmonary Arterial Hypertension; Tętnicze nadciśnienie płucne</p> <p>PAP - ang. Pulmonary Arterial Pressure; Ciśnienie w tętnicy płucnej</p> <p>PCWP - ang. Pulmonary Capillary Wedge Pressure; Ciśnienie Zaklinowania w Tętnicy Płucnej</p> <p>PDE, PDE-I - ang. Phosphodiesterase; Phosphodiesterase Inhibitor; Fosfodiesteraza; inhibitor fosfodiesterazy</p> <p>Peto OR - Iloraz szans obliczany metodą Peto</p> <p>PH - ang. Pulmonary Hypertension; Nadciśnienie Płucne</p> <p>PHA - ang. Pulmonary Hypertension Association; Stowarzyszenie Nadciśnienia Płucnego</p> <p>PHIRST-1 - ang. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil 1;</p> <p>Akronim badania klinicznego (RCT) dotyczącego oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w porównaniu z placebo w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie 16 tygodni</p>
--

PHIRST-2 - ang. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil 2;
Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania tadalafilu w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie 52 tygodni

PHPOL - Ogólnopolski Rejestr Nadciśnienia Płucnego

PRISMA - ang. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;

PVR - ang. Pulmonary Vascular Resistance; Opór naczyń płucnych

RB - ang. Relative Benefit; Korzyść względna

RCT - ang. Randomized Clinical Trial; Randomizowane badanie kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej - rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań - Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

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

RVSP - ang. Right Ventricular Systolic Pressure; Ciśnienie skurczowe w prawej komorze

SD - ang. Standard Deviation; Odchylenie standardowe

SE - ang. Standard Error; Błąd standardowy

SUPER-1 - ang. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension 1; Akronim badania klinicznego (RCT) dotyczącego oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w porównaniu z placebo w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie 12 tygodni

SUPER-2 - ang. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension; Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania syldenafilu w terapii nadciśnienia tętniczego

SVR - ang. Systemic Vascular Resistance; Opór naczyń w krążeniu systemowym

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

TNP – tętnicze nadciśnienie płucne

Ustawa o refundacji - Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VAS - ang. Visual Analogue Scale; Skala wizualno analogowa

WHO - ang. World Health Organization; Światowa Organizacja Zdrowia

WMD - ang. Weighted Mean Difference; Średnia ważona różnica

Wytyczne - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	33
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	50
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	52
4. Ocena analizy ekonomicznej	53
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	53
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	54
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	57
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	61
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	61
5. Ocena analizy wpływu na budżet	62
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	68
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	68
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	69
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	71
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	73
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	77
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
11. Opinie ekspertów.....	81
12. Kluczowe informacje i wnioski	83
13. Źródła.....	88
14. Załączniki	91

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Eli Lilly Nederland B.V.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Eli Lilly Nederland B.V. – Cialis (tadalafil) – inne wskazanie

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Actelion Registration Ltd. – Tracleer (bozentan)
 2. Bayer Schering Pharma AG – Ventavis (iloprost)
 3. Glaxo Group Ltd. – Volibris (ambrisentan)
 4. Pfizer Ltd. – Thelin (sitaksentan)
 5. Pfizer Limited – Revatio (sildenafil)
 6. United Therapeutics Europe Ltd. – Remodulin (treprostynil)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 13.11.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12.11.2012 r., pismo znak: MZ-PLA-460-15149-84/BRB/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust. 1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Adcirca (tadalafilum), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabletek, kod EAN5909990779772 we wskazaniu leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy III wg klasyfikacji WHO w ramach programu lekowego – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD-10* , I27, I27.0)”. Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia.

Ponadto przekazano komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Krzysztof Łach, Regina Sierocka, Natalia Wiśniewska, Katarzyna Pszczółkowska, Ewa Stawowczyk, Paweł Kawalec „Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012;
- Krzysztof Łach, Regina Sierocka, Natalia Wiśniewska, Paweł Kawalec „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012;
- Katarzyna Pszczółkowska, Krzysztof Malinowski, Ewa Stawowczyk, Paweł Kawalec „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów” Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012;
- Krzysztof Malinowski, Katarzyna Pszczółkowska, Ewa Stawowczyk, Paweł Kawalec „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012;
- Krzysztof Malinowski, Paweł Kawalec „Analiza racjonalizacyjna dotycząca decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012;

Ponadto w dniu 20.07.2012 r. firma Eli Lilly przekazała do Agencji kopie wyżej wymienionych analiz farmakoekonomicznych załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla preparatu Adcirca (tadalafil), w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0)”.

Dnia 04.12.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-28(4)/PK/2012 Agencja zwróciła się z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o udostępnienie danych za lata 2010 – 2012 dla rozpoznania ICD-10 I27 oraz ICD-10 I27.0. Dane zostały przekazane Agencji w dniu 28.12.2012 r. pismem z dnia 20.12.2012 r. znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0481/W/33910/ALA.

W dniu 10.12.2012 r. pismem znak AOTM-OT-4351-28(5)/AKP/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 12.12.2012 r. Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę Eli Lilly Sp. z o.o., pismem znak MZ-PLR-460-16617-3/KWA/12 do uzupełnienia przedłożonych analiz i poinformowało o zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku.

W dniu 28.12.2012 r. pismem z dnia 20.12.2012 r. firma Eli Lilly przekazała do Ministerstwa Zdrowia wnioski o zawieszenie postępowania w sprawie wniosku o objęcie refundacją leku Adcirca (tadalafil).

W dniu 02.01.2013 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało firmę Eli Lilly o zawieszeniu postępowania w sprawie wniosku z dnia 20 lipca 2012 r. o objęcie refundacją leku Adcirca (tadalafil).

W dniu 23.01.2013 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLR-460-17866-1/KB/13 z dnia 21.01.2013 r. uzupełnienie do wniosku o objęcie refundacją leku dostarczone przez firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Jako uzupełnienie do wniosku przekazano:

- Krzysztof Łach, Regina Sierocka, Jakub Wiśniewski, Natalia Wiśniewska, Katarzyna Pszczółkowska, Ewa Stawowczyk, Paweł Kawalec „Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);
- Krzysztof Łach, Regina Sierocka, Jakub Wiśniewski, Natalia Wiśniewska, Paweł Kawalec „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją na przełomie grudnia 2012 i stycznia 2013);
- Ewa Stawowczyk, Przemysław Holko, Paweł Kawalec „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów” Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);
- Krzysztof Malinowski, Ewa Stawowczyk, Przemysław Holko, Paweł Kawalec „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);
- Krzysztof Malinowski, Ewa Stawowczyk, Paweł Kawalec „Analiza racjonalizacyjna dotycząca decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);

Ponadto do pisma przewodniego Ministerstwo Zdrowia załączyło informację o podjęciu zawieszono postępowania sprawie objęcia refundacją preparatu Adcirca.

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

Preparat Adcirca (tadalafil) nie był dotychczas oceniany przez AOTM.

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

Do tej pory przedmiotem oceny w Agencji były produkty lecznicze: bozentan (Tracleer®), epoprostenol (Flolan), iloprost (Ventavis), sildenafil (Revatio), tadalafil (Remodulin) w ramach wspólnego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” oraz ambrisentan (Volibris) i Thelin (sitaksentan) oceniane w ramach osobnych programów terapeutycznych w tym samym wskazaniu. Poza tym RP wydała opinię w sprawie utworzenia wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne ambrisentan i bosentan.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
bozentan (Tracleer®), epoprostenol (Flolan®), iloprost (Ventavis®), sildenafil (Revatio®) i treprostinil (Remodulin®)			
Finansowanie ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), sildenafilu (Revatio®) i treprostinilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego	Uchwała RK AOTM 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> „RK AOTM rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych sildenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, a bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby pacjentów, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil, treprostinil) mają porównywalną efektywność kliniczną. Na podstawie opinii eksperta oraz przeprowadzonego badania praktyki klinicznej można stwierdzić, że najczęściej stosowanym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego lekiem jest sildenafil, który charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kosztów. Wobec tego w terapii TNP celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych sildenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Nie dotyczy</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie dotyczy</p> <p>Zlecenie nie obejmowało wydania Rekomendacji Prezesa Agencji</p>
Sitaksentan (Thelin)			
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 56/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 28/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Zdaniem Rady, ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony wątroby oraz fakt braku rejestracji preparatu sitaksentan przez FDA wskazują na brak podstawowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego preparatu, co musi zostać wyjaśnione przed podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sitaksentan (Thelin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Z uwagi na występowanie potencjalnego ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby przewyższającego potencjalne korzyści z leczenia produktem sitaksentan pacjentów obciążonych chorobą o poważnym rokowaniu wydaje się słuszne w chwili obecnej zachować rezerwę wobec tej terapii do czasu wyjaśnienia wspomnianych wyżej wątpliwości.”</p>
Ambrisentan (Volibris)			

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Objęcie refundacją produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).</p>	<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2012 i 63/2012 z dnia 3 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacje Prezesa Agencji nr 52/2012 i 53/2012 z dnia 3 września 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: „Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w ramach istniejącego programu lekowego. Rada rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej wraz z bozentanem (...).”</p> <p>Uzasadnienie: Wszystkie rekomendacje kliniczne wskazują, że ambrisentan (Volibris) jest wartościową opcją leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, ze względu na poprawę wydolności wysiłkowej, poprawę klasy czynnościowej wg NYHA/WHO, zmniejszenie nasilenia duszności wg skali Borga a także poprawę parametrów hemodynamicznych pacjentów. Stosowanie ambrisentanu (Volibris) [REDACTED] pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układu tkanki łącznej nadciśnieniem tętniczym płucnym w III klasie czynnościowej, jest tak samo skuteczne a tańsze w odniesieniu do komparatora (bozentan). W odróżnieniu od bozentanu ambrisentan daje możliwość doboru dawki co pozwala na indywidualizację leczenia poprzez eskalację lub redukcję dobowej dawki terapeutycznej. Działania niepożądane ambrisentanu są na akceptowalnym poziomie.</p>	<p>Zalecenia: „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości1 uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Volibris (ambrisentan), (...) w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, poszerzonego o wnioskowaną technologię medyczną oraz rekomenduje utworzenie wspólnej grupy limitowej z bozentanem. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), (...) w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27;I27.0)”.</p> <p>Uzasadnienie: „W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego. Prezes rekomenduje również utworzenie wspólnej grup limitowej z bozentanem. Wnioskowany produkt leczniczy jest wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zgodnie z odnalezionymi dowodami naukowymi i opiniami ekspertów lek posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Z perspektywy płatnika publicznego, stosowanie produktu leczniczego Volibris® [REDACTED] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układu tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) w III klasie czynnościowej, jest tak samo skuteczne i tańsze w odniesieniu do bozentanu [REDACTED].</p> <p>[REDACTED] Ponadto, odnalezione zagraniczne rekomendacje kliniczne i finansowe są w większości pozytywne i wskazują na zasadność stosowania przedmiotowej technologii w omawianym wskazaniu. (...)”</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Zakwalifikowanie świadczenia „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris®)” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK nr 55/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 29/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> „RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego” <u>Uzasadnienie:</u> „Ambrisentan wydaje się być lekiem skutecznym, bezpieczniejszym oraz jednocześnie tańszym od obecnie stosowanego bosentanu, wobec czego powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego.”	<u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia płucnego przy wykorzystaniu produktu leczniczego ambrisentan (Volibris) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia „jako świadczenia gwarantowanego” <u>Uzasadnienie:</u> „ambrisentan posiada status leku sierociego, rozszerza listę potencjalnych możliwości terapeutycznych, w schorzeniu które charakteryzuje się bardzo poważnym rokowaniem dotyka często młodych ludzi (...)”
Utworzenia wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne ambrisentan i bosentan.	Opinia RP nr 267/2012 z dnia 10 grudnia 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> RP rekomenduje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla dwóch leków zawierających substancję czynną ambrisentan: Volibris 5 mg i Volibris 10 mg. <u>Uzasadnienie:</u> Ambrisentan i bosentan należą do grupy antagonistów receptora dla endoteliny 1 i mają podobny mechanizm działania. Na podstawie rekomendacji klinicznych można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że oba leki są porównywalne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Przeciwko włączeniu tych substancji do wspólnej grupy limitowej przemawia inny zakres refundacji: przewiduje się stosowanie ambrisentanu tylko w II rzucie TNP, podczas gdy bosentan jest refundowany zarówno w I i II rzucie TNP i jest jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci.	

Źródło: www.aotm.gov.pl/, stan na 06.02.2013 r.

2.4. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty, jeśli nie zaznaczono inaczej, pochodzą z APD wnioskodawcy

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„**Nadciśnienie płucne** (ang. Pulmonary Hypertension; PH) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczony w cewnikowaniu prawego serca (RHC), który można zidentyfikować w przebiegu licznych chorób (które zostały sklasyfikowane w sześciu grupach klinicznych o swoistej charakterystyce) [Galie 2009, Kamiński 2010]. **Tętnicze nadciśnienie płucne** (ang. Pulmonary Arterial Hypertension; PAH) jest z kolei stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego nadciśnienia płucnego przy braku znanych przyczyn tego nadciśnienia. Schorzenie to obejmuje różne postacie o podobnym obrazie klinicznym i niemal identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym. Należy zwrócić uwagę na sprecyzowanie, że nadciśnienie płucne jest de facto objawem innych chorób, a nie chorobą samą w sobie, natomiast tętnicze nadciśnienie płucne jest wynikiem zmian w mikrokrażeniu płucnym, które w

zbliżonej postaci mogą występować w różnych chorobach”, mają jednak najprawdopodobniej podobną patogenezę, dlatego mogą być traktowane jako jednorodny zespół chorobowy [Kamiński 2010]. (...)

Epidemiologia

Wg prezentacji przedstawionej na Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Płucnego przez prof. M. Kurzynę (16-17.11.2012 r.), w Polsce w 2012 r. zapadalność na TNP wynosiła 2,5 mln/rok, chorobowość - 12,7 mln/rok, śmiertelność - niecałe 9% /rok (wg stanu na 1.11.2012 r.: 97 dorosłych pacjentów z de novo rozpoznany TNP, ogółem 486 dorosłych pacjentów z TNP, 40 zgonów) (Kurzyńska 2012).

„Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w Polsce analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona **chorób ultrarzadkich (występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób).**”

Tabela 2. Wielkość populacji wg danych NFZ oraz przyjęta przez autorów BIA wnioskodawcy

Dane NFZ*	2010	2011	2012 styczeń-lipiec	2012 lipiec-wrzesień
ICD-10 I.27 + I.27.0	566	675	615	479
ICD-10 I.27.0	384	479	443	389
Dane z BIA wnioskodawcy	1 rok analizy		2 rok analizy	3 rok analizy
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	243		260	273

* - średnia wartość z okresu 2010 – 09.2012, dane na podstawie ilości zrefundowanych, w ramach programu zdrowotnego/lekowego, substancji czynnych (syldenafil, iloprost, bozentan, treprostynil)

Tabela 3. Procentowy udział w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w terapii TNP

Substancja czynna	Dane NFZ*	Substancja czynna	Dane z BIA wnioskodawcy
Syldenafil	38%	Syldenafil	52%
iloprost	17%	Syldenafil + iloprost	20%
		Iloprost	3%
bozenatan	28%	Bozentan (II rzut)**	5%
treprostynil	17%	Treprostynil	20%

* - średnia wartość z okresu 2010 – 09.2012, dane na podstawie ilości zrefundowanych, w ramach programu zdrowotnego/lekowego, substancji czynnych (syldenafil, iloprost, bozentan, treprostynil) ** -wg autorów BIA wnioskodawcy bozentan w I rzucie stosowany jest tylko w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z wadami serca/ zespołem Eisenmengera, w związku z tym uwzględniono bozentan w II rzucie terapii.

Autorzy **BIA wnioskodawcy** uwzględniają **tylko pacjentów z idiopatycznym TNP**, a także z **TNP związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie** czynnościowej wg WHO, dodatkowo **stosowanie bozentanu ograniczone jest jedynie do II linii leczenia** (leczenie bozentanem w I linii dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do proponowanego programu lekowego dla tadalafilu, z tego powodu nie uwzględniono tej populacji w szacunkach). **Dane NFZ** odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem **ICD-10 I.27** (inne zespoły sercowo-płucne) **oraz I.27.0** (pierwotne nadciśnienie płucne) **zarówno w 3 i 4 klasie czynnościowej wg WHO**, brak również informacji na temat stosowania leków w poszczególnych liniach leczenia. Z powodu braku szczegółowych danych dokładne zweryfikowanie założeń autorów BIA analizy wydaje się niemożliwe.

Etiologia i patogenez

„Do najlepiej poznanych mechanizmów etiopatogenetycznych nadciśnienia płucnego należy hipoksja pęcherzykowa. Powstaje ona na skutek niedostatecznej miejscowej lub uogólnionej wentylacji pęcherzyków i prowadzi do przerostu mięśniówki gładkiej w tętniczkach płucnych. Tętnicze nadciśnienie płucne może być

również związane z chorobą tkanki łącznej, wrodzoną wadą przebiekową (L/P), nadciśnieniem wrotnym, zakażeniem HIV, lekami, środkami chemicznymi [Damps-Konstańska 2007]. (...) W rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego istotną rolę mogą również odgrywać komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego). U chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wykazano zaburzenia prozakrzepowe, a skrzepliny stwierdza się zarówno w małych dystalnych tętnicach płucnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych (...) Na rozwój tętniczego nadciśnienia płucnego mają wpływ również predyspozycje genetyczne, zwłaszcza w przypadkach tak zwanego rodzinnego nadciśnienia płucnego. Rodzinne nadciśnienie płucne dziedziczone jest jako cecha autosomalna i przeważa u kobiet. Podłoże genetyczne rozwoju nadciśnienia płucnego stanowią prawdopodobnie mutacje w genach białek tworzących kaskadę informacji wewnątrzkomórkowej związanej z działaniem na komórkę substancji wazoaktywnych oraz regulujących proliferację. (...) Do wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego predysponuje również nadużywanie lub też zatrucie określonymi lekami lub związkami o charakterze toksycznym, takimi jak np.: fenfluramina, deksfenfluramina, aminoreks, kokaina, amfetamina, L-tryptofan lub toksyczny olej rzepakowy. Nie wykazano związku pomiędzy występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego, a paleniem tytoniu, otyłością czy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych lub antykoncepcyjnych [Cisowska 2007]. (...)”

Klasyfikacja

„ (...) Podstawowy podział nadciśnienia płucnego na 5 głównych grup:

1. tętnicze,
 - 1.1. Idiopatyczne
 - 1.2. „Dziedziczne”
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglina (z dziedziczną teleangiektazją krwotoczną lub bez niej)
 - 1.2.3. Bez znanej przyczyny
 - 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
 - 1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH)
 - 1.4.1. Choroby tkanki łącznej
 - 1.4.2. Zakażenie HIV
 - 1.4.3. Nadciśnienie wrotne
 - 1.4.4. Wady wrodzone serca
 - 1.4.5. Schistosomatoza
 - 1.4.6. Przewlekłe niedokrwistości hemolityczne
 - 1.5. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
- 1'. choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóściczek płucnych
2. związane z chorobami lewego serca
 - 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej
 - 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej
 - 2.3. Wady zastawkowe
3. wywołane chorobami płuc lub hipoksemią,
 - 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
 - 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
 - 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
 - 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
 - 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
 - 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości
 - 3.7. Wady rozwojowe
4. związane z chorobą zakrzepowo-zatorową,
5. uwarunkowane innymi przyczynami [Kuźnica-Wiatr 2010, Galie 2009].
 - 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: choroby rozrostowe szpiku, splenektomia
 - 5.2. Choroby układu: sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza, zapalenie naczyń
 - 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
 - 5.4. Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona metodą dializy”

Obraz kliniczny

„Głównym objawem nadciśnienia płucnego niezależnie od etiologii jest postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością lub męczliwością. W początkowym okresie choroby objawy są nieswoiste

i często mało nasilone, a nawet w zaawansowanej fazie nie występuje duszność spoczynkowa. Objawem który towarzyszy bardziej zaawansowanym postaciom nadciśnienia płucnego i stanowi czynnik pogarszający rokowanie jest zasłabnięcie w czasie wykonywania wysiłku. [Szczeklik 2011]

Diagnostyka

„Ze względu na niejednoznaczność objawów pierwotnego nadciśnienia płucnego, rozpoznanie najczęściej opiera się w głównej mierze na wykluczeniu chorób, w wyniku których może rozwinąć się nadciśnienie płucne. Istotne jest ustalenie najczęstszych przyczyn nadciśnienia płucnego, czyli chorób lewej części serca oraz chorób płuc [Galie 2009]. (...) Do podstawowych badań wykorzystywanych w diagnozowaniu tętniczego nadciśnienia płucnego należą: elektrokardiogram (EKG), RTG klatki piersiowej, badanie echokardiograficzne, spirometria, tomografia klatki piersiowej [Galie 2009]. (...) Do badań podstawowych, potwierdzających tętnicze nadciśnienie płucne należy również cewnikowanie prawego serca.”

Leczenie i cele leczenia

„Aktualne leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego jest skierowane przede wszystkim na redukcję oporu płucnego, która w sposób pośredni, prowadzi do poprawy funkcji prawej komory [Galie 2009].

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków:

- Antagoniści kanału wapniowego (nifedypina, diltiazem)
- prostanoidy (epoprostenol, iloprost, treprostynil, beraprost)
- inhibitory receptorów dla endoteliny-1 (bozentan, ambrisentan i sitaksentan)
- inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (syldenafil (Revatio®) został zarejestrowany do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego przez FDA oraz EMA w 2005 roku., tadalafil (Adcirca®) uzyskał rejestrację FDA dla tego wskazania w 2009 roku, a rejestrację EMA – w 2008 roku., wardenafil (nie został jeszcze zarejestrowany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)

Terapia skojarzona: u chorych, u których monoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, można rozważyć terapię skojarzoną. (...) Terapia skojarzona obejmująca najczęściej dwa leki z różnych grup terapeutycznych stała się już postępowaniem standardowym w wielu specjalistycznych ośrodkach zajmujących się leczeniem nadciśnienia płucnego pomimo, że długoterminowa skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo takiej terapii nie zostały do końca potwierdzone.

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

Przebieg naturalny i rokowanie

„Rokowanie w tętnicznym nadciśnieniu płucnym jest zawsze poważne. Średni okres przeżycia pacjentów chorych na pierwotne, tętnicze nadciśnienie płucne określa się na około 2,8 roku [Czajkowski 2006]. Szczególnie złe rokowanie dotyczy kobiet w ciąży, które wiąże się z 30–50% śmiertelnością u pacjentek z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym [Galie 2009].

Istnieje wiele parametrów klinicznych, czynnościowych, echokardiograficznych, hemodynamicznych czy biochemicznych mających znaczenie prognostyczne. Ich rola w rokowaniu wzrasta, gdy są analizowane łącznie [Szyszka 2008]. Do najważniejszych parametrów mających znaczenie prognostyczne należą: klasa wydolności czynnościowej wg klasyfikacji NYHA, stopień wydolności wysiłkowej oceniany m.in. w teście 6MWT (wartość mniejsza niż średnio 300 metrów oraz jednoczesna desaturacja powyżej 10% wskazuje na pogorszenie przebiegu choroby), parametry hemodynamiczne np. średnie ciśnienie w prawej tętnicy płucnej, pojemność minutowa serca, ciśnienie w prawym przedsionku serca, parametry echokardiograficzne np. wielkość prawego przedsionka, badania krwi w celu oznaczenia biomarkerów takich jak m.in.: mocznik, mózgowy peptyd natriuretyczny (typu B), troponina T, adrenomodulina, serotonina [Galie 2009, Damps-Konstańska 2007].”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, pomarańczowe tabletki w kształcie migdała, z oznaczeniem „4467” na jednej ze stron, blistry Aluminium/PCW/PE/PCTFE w pudełku zawierają po 56 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990779772
Substancja czynna	Tadalafil
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	„Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszenie stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.”

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001021/WC500032789.pdf

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczony do obrotu jest również produkt leczniczy **Adcirca (tadalafil)**, 28 tabletek powlekanych, kod EAN: 5909990779765.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna, numer EMEA/H/C/001021
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu = Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	01.10.2008 ^a
Wnioskowane wskazanie ^b	„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy III wg klasyfikacji WHO”
Wskazania zarejestrowane odpowiadające wskazaniom wnioskowanym ^c	leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension, PAH) klasy III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu ^c	40 mg (2 x 20 mg) raz na dobę przyjmowane niezależnie od posiłku
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego ^c	leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension, PAH) klasy II według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych
Przeciwwskazania ^c	„Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni. Ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mm Hg). (...) Stosowanie organicznych azotanów w jakiegokolwiek postaci. (...) Utrata wzroku w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.”
Lek sierocy (TAK/NIE)	? ^d

^a 21.10.2009 zmieniono nazwę leku z Tadalafil Lilly na Adcirca;

^b na podstawie wniosku refundacyjnego;

^c na podstawie ChPL; wskazanie zarejestrowane wg ChPL: „ADCIRCA jest wskazana w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension, PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych. Wykazano skuteczność produktu w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.”

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001021/human_med_001073.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

^d Lek Adcirca w dniu 30 listopada 2009 roku został uznany przez Komitet ds. Leków Sierocych jako lek sierocy we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II i III według klasyfikacji czynnościowej WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych (efektywność leku potwierdzona w idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym oraz tętniczym nadciśnieniu płucnym)

związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń) http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf. Wykaz leków sierocych w bazie danych Orphanet (<http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Drugs.php>) zawiera wszystkie substancje zarejestrowane w leczeniu chorób uznanych w Europie za choroby rzadkie, bez względu na to, czy uzyskały oficjalną desygnację leku sierociego nadaną przez EMA. Na stronie EMA preparat Adcirca nie został oznaczony jako lek sierocy.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Fflanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&se archTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&startLet ter=A&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics

Status rejestracyjny – FDA

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

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails&#totable>
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022332s003lbl.pdf

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie dla pacjenta
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████████

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD-10*, I27, I127.0) (* Klasyfikacja ICD-10 nie uwzględnia współczesnej klasyfikacji nadciśnienia płucnego. Rozpoczęto procedurę jej modyfikacji).
Cel programu	Wydłużenie przeżycia chorych na tętnicze nadciśnienie płucne; poprawa wydolności wysiłkowej; zmniejszenie duszności; poprawa jakości życia.
Kryteria włączenia do programu	Do leczenia I rzutu kwalifikują się pacjenci spełniający wszystkie poniższe kryteria: 1) zdiagnozowana oraz udokumentowana jedna z następujących postaci nadciśnienia płucnego: a) idiopatyczne nadciśnienie płucne, lub b) dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne, lub c) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc), lub d) tętnicze nadciśnienie płucne utrzymujące się lub rozwijające się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca. 2) III klasa czynnościowa według WHO 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek/nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów). 4) wiek 18 lat i więcej Do leczenia II rzutu u dorosłych kwalifikują się pacjenci z TNP spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia I rzutu tadalafillem oraz co najmniej jedno z poniższych kryteriów: 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu (terapię I rzutu określono w programach lekowych dedykowanych leczeniu nadciśnienia płucnego); 2) dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu w przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy.
Kryteria wyłączenia z programu	Z leczenia I i II rzutu tadalafillem wyłącza się pacjentów w przypadku wystąpienia, co najmniej jednego z poniższych kryteriów: 1) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni 2) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeśli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP 3) stosowanie azotanów organicznych w każdej postaci, doksazosyny, rifampicyny, ketokonazolu, rytonawiru, 4) utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu

	<p>wzrokowego (NAION)</p> <p>5) ciężkie zaburzenia funkcji nerek</p> <p>6) marskość wątroby (klasa C Child-Pugh)</p> <p>7) dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy</p> <p>8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>9) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>10) u pacjentów po przeszczepie płuc lub serca i płuc z ustąpieniem nadciśnienia płucnego zastosowanie tadalafilu wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego (tylko w terapii II rzutu)</p> <p>11) w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku ujawnienia się już w czasie jego realizacji innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia następuje wyłączenie z programu;</p> <p>12) ciąża (leczenie w ramach programu pacjentki z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w ciąży wymaga akceptacji Zespołu Koordynującego)</p> <p>13) laktacja (leczenia nie prowadzi się u karmiących matek)</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>I rzut leczenia: 40 mg (2x 20 mg) raz na dobę (możliwość modyfikacji dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i z marskością wątroby)</p> <p>II rzut leczenia: 40 mg (2x 20 mg) raz na dobę (możliwość modyfikacji dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i z marskością wątroby)</p>
Monitorowanie leczenia	<p><u>Badania nieinwazyjne:</u></p> <p>a) ocena klasy czynnościowej według NYHA,</p> <p>b) test 6-minutowego marszu,</p> <p>c) oznaczenie NT-pro-BNP,</p> <p>d) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych)</p> <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy w trakcie uczestnictwa w programie a także w sytuacji pogorszenia stanu zdrowia zgłoszonego przez świadczeniobiorcę.</p> <p><u>Interpretacja wyników badań nieinwazyjnych.</u></p> <p>1) zmiana klasy czynnościowej według NYHA na IV – wskazane jest włączenie terapii II rzutu po wykonaniu badania hemodynamicznego;</p> <p>2) jeśli spełnione są dwa z trzech wymienionych niżej warunków:</p> <p>a) klasa czynnościowa III według NYHA,</p> <p>b) dystans 6-minutowego marszu poniżej 380m;</p> <p>c) NT-pro-BNP powyżej 3400 pg/ml</p> <p>– i rozważane jest włączenie terapii II rzutu, świadczeniobiorca powinien mieć wykonane badanie hemodynamiczne.</p> <p>3) w innych sytuacjach powinna być kontynuowana terapia I rzutu. W przypadku znacznych rozbieżności w wynikach wspomnianych testów należy wykonać badanie echokardiograficzne i po uwzględnieniu jego wyniku podjąć decyzję o cewnikowaniu.</p> <p><u>Badania inwazyjne</u> - cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <p>a) co 12 -24 miesiące (z wyjątkiem zespołu Eisenmengera);</p> <p>b) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, przed włączeniem terapii II rzutu;</p> <p>c) jeśli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowolające wyniki leczenia lub jeśli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne i rozważane jest włączenie terapii II rzutu.</p> <p><u>Interpretacja wyników badań inwazyjnych:</u></p> <p>Na niezadowolające wyniki leczenia wskazujące na potrzebę zmiany terapii na II rzutu składa się spełnienie 2 z 3 poniższych warunków w trakcie leczenia lekiem I rzutu:</p> <p>a) indeks sercowy ≤ 2.4 l/min/m².</p> <p>b) średnie ciśnienie w prawym przedsionku –powyżej 10 mm Hg,</p> <p>c) saturacja mieszanej krwi żyłnej $\leq 65\%$.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. Decyzja o zakończeniu leczenia w ramach programu jest przekazywana za pośrednictwem aplikacji komputerowej stosowanej w przedmiotowym programie do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne


3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

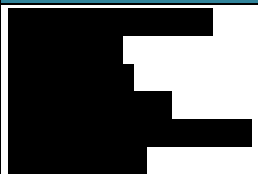
Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																						
Europa	<p>The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [polskie tłumaczenie: Kardiologia Polska 2009, 67:11 (supl. 7)]</p> <p>http://www.ptkt.pl/getFile.php?fid=38 http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5" data-bbox="808 619 2027 651">PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)</th> </tr> <tr> <th colspan="5" data-bbox="808 651 2027 683">Leczenie początkowe</th> </tr> <tr> <th data-bbox="808 683 969 770">Klasa zaleceń i poziom wiarygodności</th> <th data-bbox="969 683 1198 770">WHO-FC II</th> <th data-bbox="1198 683 1601 770">WHO-FC III</th> <th colspan="2" data-bbox="1601 683 2027 770">WHO-FC IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="808 770 969 863">I-A</td> <td data-bbox="969 770 1198 863">ambrisentan, bosentan, sylденаfil</td> <td data-bbox="1198 770 1601 863">ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sylденаfil, epoprostenol i.v., iloprost w inhalacji</td> <td colspan="2" data-bbox="1601 770 2027 863">epoprostenol i.v.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="808 863 969 895">I-B</td> <td data-bbox="969 863 1198 895">tadalafil</td> <td data-bbox="1198 863 1601 895">tadalafil, treprostynil s.c., w inhalacji</td> <td colspan="2" data-bbox="1601 863 2027 895">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="808 895 969 1015">IIa-C</td> <td data-bbox="969 895 1198 1015">sitaksentan</td> <td data-bbox="1198 895 1601 1015">iloprost i.v., treprostynil i.v.</td> <td colspan="2" data-bbox="1601 895 2027 1015">ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sylденаfil, tadalafil, iloprost w inhalacji i i.v., treprostynil s.c., i.v. w inhalacji, początkowo leczenie skojarzone</td> </tr> <tr> <td data-bbox="808 1015 969 1046">IIb-B</td> <td data-bbox="969 1015 1198 1046">-</td> <td data-bbox="1198 1015 1601 1046">beraprost</td> <td colspan="2" data-bbox="1601 1015 2027 1046">-</td> </tr> </tbody> </table> <p>W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej zaleca się sekwencyjne leczenie skojarzone (jednoczesne stosowanie leków więcej niż jednej klasy: leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów)</p>				PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)					Leczenie początkowe					Klasa zaleceń i poziom wiarygodności	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV		I-A	ambrisentan, bosentan, sylденаfil	ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sylденаfil, epoprostenol i.v., iloprost w inhalacji	epoprostenol i.v.		I-B	tadalafil	tadalafil, treprostynil s.c., w inhalacji	-		IIa-C	sitaksentan	iloprost i.v., treprostynil i.v.	ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sylденаfil, tadalafil, iloprost w inhalacji i i.v., treprostynil s.c., i.v. w inhalacji, początkowo leczenie skojarzone		IIb-B	-	beraprost	-	
PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)																																								
Leczenie początkowe																																								
Klasa zaleceń i poziom wiarygodności	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV																																					
I-A	ambrisentan, bosentan, sylденаfil	ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sylденаfil, epoprostenol i.v., iloprost w inhalacji	epoprostenol i.v.																																					
I-B	tadalafil	tadalafil, treprostynil s.c., w inhalacji	-																																					
IIa-C	sitaksentan	iloprost i.v., treprostynil i.v.	ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sylденаfil, tadalafil, iloprost w inhalacji i i.v., treprostynil s.c., i.v. w inhalacji, początkowo leczenie skojarzone																																					
IIb-B	-	beraprost	-																																					
Wielka Brytania	<p>National Specialised Commissioning Group (NSCG) 2011 http://www.wmsc.nhs.uk/uploaded_media/National%20PH%20Policy%20282%29.pdf</p>	<p>Zalecane interwencje w PAH klasy III i IV wg klasyfikacji WHO – wykaz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5I): sylденаfil (p.o.), tadalafil (p.o) • ERA: bozentan (p.o.), ambrisentan (p.o) • prostanoidy: epoprostenol (i.v.), iloprost (w inhalacji, i.v.) <p>I linia: monoterapia PDE5I (terapia pierwszego wyboru) lub ERA, prostanoidy tylko WHO FC-IV (1 lub 1*) II linia: monoterapia alternatywnym preparatem doustnym lub terapia skojarzona zawierająca inhibitor PDE-5 (w wyjątkowych okolicznościach terapia skojarzona nie musi zawierać PDE5I)</p>																																						

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje										
USA	American College of Cardiology Foundation (ACCF); American Heart Association (AHA), 2009 http://circ.ahajournals.org/content/119/16/2250.full.pdf+html	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)</th> </tr> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">Pacjenci niższego ryzyka</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">Pacjenci wyższego ryzyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"> ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) treprostinil (s.c.) </td> <td style="text-align: center;"> epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) treprostinil (s.c.) </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> ↓ ocena skuteczności - rozważyć terapię skojarzoną </td> <td style="text-align: center;"> ↓ septostomia przedsionkowa przeszczep płuca </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> ↓ badania kliniczne </td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)		Pacjenci niższego ryzyka	Pacjenci wyższego ryzyka	ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) treprostinil (s.c.)	epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) treprostinil (s.c.)	↓ ocena skuteczności - rozważyć terapię skojarzoną	↓ septostomia przedsionkowa przeszczep płuca	↓ badania kliniczne	
PAH bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności)												
Pacjenci niższego ryzyka	Pacjenci wyższego ryzyka											
ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) treprostinil (s.c.)	epoprostenol lub treprostinil (i.v.) iloprost (w inhalacji) ERA lub inhibitory PDE-5 (p.o.) treprostinil (s.c.)											
↓ ocena skuteczności - rozważyć terapię skojarzoną	↓ septostomia przedsionkowa przeszczep płuca											
↓ badania kliniczne												

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>„W leczeniu nadciśnienia płucnego tętniczego w Polsce stosuje się obecnie:</p> <p>sildenafil - 183 pacjentów bosentan - 172 pacjentów iloprost w formie wziewnej - 68 pacjentów treprostinil w formie wlewu podskórnego - 50 pacjentów bloker kanału wapniowego - brak danych epidemiologicznych, szacuje się że 10% wszystkich pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym, może być leczonych skutecznie tym lekiem. Są to pacjenci z dodatnim testem reaktywności tętnic płucnych.</p> <p>Ww. dane pochodzą z opracowania zamieszczonego na stronie Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.”</p>	<p>„Tadalafil najpewniej u części pacjentów zastąpi inny lek z grupy swoistych inhibitorów typu 5 czyli sildenafil.”</p>	<p>„Obecnie najtańszym lekiem swoistym w leczeniu nadciśnienia płucnego tętniczego z ujemnym testem reaktywności tętnic płucnych jest sildenafil.”</p>	<p>„Brak jest badań porównujących różne leki w nadciśnieniu płucnym. Zwyczajowo za najsilniejszy lek uważa się dożylny epoprostenol i dlatego też lek ten jest zalecany u pacjentów w klasie czynnościowej NYHA IV jako lek pierwszego rzutu.”</p>	<p>„Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Eur Heart J 2009;30:2493) leczenia nadciśnienia płucnego tętniczego zalecają następujące leki swoiste w zależności od klasy czynnościowej (NYHA, WHO):</p> <ul style="list-style-type: none"> - klasa II - ambrisentan, bosentan, sildenafil, tadalafil (klasa I zaleceń) - klasa III - ambrisentan, bosentan, sildenafil, epoprostenol dożylny, iloprost wziewny, tadalafil (klasa I zaleceń), ewentualnie (klasa II a zaleceń) treprostinil podskórny lub w inhalacjach - klasa IV - epoprostenol dożylny, ewentualnie (klasa II a zaleceń) inne wymienione wyżej leki samodzielnie lub w kombinacji. <p>U pacjentów z dodatnim testem reaktywności tętnic płucnych zalecane jest leczenie blokerem kanału wapniowego pod warunkiem dobrej odpowiedzi na ten lek.”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„Spośród 425 osób leczonych w Polsce w programie lekowym NFZ stosowane są następujące preparaty: Sildenafil (Revatio) -127 osób Bozentan (Tracleer)- 172 osoby Iloprost (Ventavis)-ok. 25 osób Trepstinil sodu (Remodulin)-50 osób Terapia skojarzona iloprost+sildenafil -50 osób”</p>	<p>„Terapia tadalafillem w dawce 40mg/dobę może stanowić racjonalną alternatywę dla stosowania sildenafilu podawanego w dawce 20mg 3x/dobę, w związku z brakiem statystycznie i klinicznie istotnych różnic odnośnie wykazywanych efektów klinicznych w analizowanej populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, przy jednocześnie bardziej dogodnym dla chorego sposobie dawkowania (1 raz na dobę). Pozwoli to na poprawę compliance, co może pośrednio wpływać na poprawę efektywności zastosowanej terapii.”</p>	<p>„Najtańszą terapią TNP jest stosowanie leku Sildenafil- w programie lekowym NFZ preparat Revatio”</p>	<p>„Najskuteczniejszą formą leczenia TNP są prostacykliny (zarezerwowane dla najcięższych pacjentów-III,IV klasa czynnościowa WHO), w tym dożylny epoprostenol (jako jedyny poprawia przeżycie) niestety niedostępny w Polsce. U pacjentów w II klasie czynnościowej skuteczną formą terapii jest sildenafil. Wnioskowanie o wyższej skuteczności jakiegokolwiek leku z tej grupy (inhibitorów fosfodiesterazy) jest bardzo ograniczone ze względu na brak możliwości przełożenia krótkotrwałych efektów hemodynamicznych na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia. W badaniu PHIRST uznano, że tadalafil w dawce 40mg/dobę może stanowić alternatywę do stosowania sildenafilu w dawce 20 mg 3 razy na dobę.”</p>	<p>„W najwyższej (IA) klasie zaleceń leczenia pacjentów z TNI) znalazły się dla pacjentów: W II klasie czynnościowej WHO —sildenafil, bozentan, ambrisentan, W III klasie czynnościowej WHO- sildenafil, bozentan, ambrisentan, epoprostenol i.v., iloprost w inhalacjach W IV klasie czynnościowej WHO- epoprostenol i.v. Tadalafil znalazł się w klasie IB (dla klasy H i III wg. WHO) oraz w klasie Ha-C (dla klasy IV wg. WHO) W trakcie opublikowania wytycznych tadalafil nie był jeszcze dopuszczony do stosowania w Unii europejskiej”</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>* „zestawienie przygotowane przez Prof. Marcina Kurzynę, na podstawie nadesłanych z ośrodków realizujących umowy z NFZ dotyczące PL w TNP przedstawione na Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK w listopadzie 2012” [patrz wykres pod Tabelą – przyp. analityka] Reviato, Tracleer, Ventavis, Remodulin; Terapia skojarzona: Ventavis + Reviato; Sildenafil generyczny</p>	<p>„Obecnie w Polsce leczonych monoterapią REVATIO w ramach programu jest ok. 200 osób natomiast ok. 60 osób otrzymuje REVATIO jako składnik terapii złożonej. Należy przyjąć, iż jest to populacja, której część może zostać przestawiona na terapię tadalafillem, być może z korzyścią dla budżetu, jeśli cena tadalafilu byłaby niższa.”</p>	<p>„Dotychczas jest to terapia sildenafillem (REVATIO) 3 x 20 mg”</p>	<p>„Teprostynil (REMODULIN) w stałej infuzji podskórnej, obecnie również dożylniej. W Polsce nie zarejestrowano preparatu epoprostanol (FLOLAN) podawanego ciągłym wlewem do żyły głównej górnej przez wszczepiony cewnik podskórny cewnik, który uchodzi za najskuteczniejszy sposób terapii w najcięższych postaciach TNP.”</p>	<p>„Tabela wskazująca poziom rekomendacji sugerowanych w wytycznych ESC/ERS/ISHLT przyjętych również przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne” [patrz Tabela 8 – przyp. analityka] WHO-FC II: I-A: ambrisentan, bosentan, sildenafil; I-B: tadalafil; IIa-C: sitaksentan; WHO-FC III: I-A: ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sildenafil, epoprostenol i.v., iloprost w inhalacji; I-B: tadalafil, treprostynil s.c., w inhalacji; IIa-C: iloprost i.v., treprostynil i.v.; IIb-B: beraprost; WHO-FC IV: I-A: epoprostenol i.v.; IIa-C: ambrisentan, bosentan, sitaksentan, sildenafil, tadalafil, iloprost w inhalacji i i.v., treprostynil s.c., i.v. w inhalacji, początkowo leczenie skojarzone</p>

* http://www.ptkardio.pl/Leczenie_tetniczego_nadciśnienia_płucnego_w_Polsce_AD_2012-1871

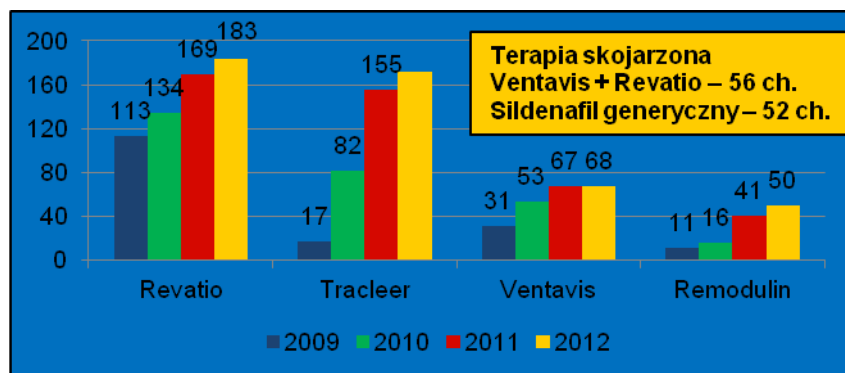


Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.12.2012 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego										
Iloprostum	Ventavis , roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 mcg	30 amp. a 1 ml	5909990609079	1063.0, Iloprost	1 807,13	1 915,56	1 915,56	Zgodnie z PL „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)” – załącznik B.31.	bezpłatne	0 zł
Bosentanum	Tracleer , tabl. powl., 0,125 g	56 tabl. (blist.)	5909990213771	1056.0, Bosentan	9 828,00	10 417,68	10 417,68			
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990046805	1083.0, treprostynilum	12 690,00	13 451,40	13 451,40			
	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml		5909990046850		31 726,08	33 629,64	33 629,64			
	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml		5909990046867		63 453,24	67 260,43	67 260,43			
Sildenafilum	Revatio, tabl. powl., 20 mg	90 tabl.	5909990423040	1076.0, Sildenafilum	2 340,67	2 481,11	2 481,11			
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990643165	1103.0, Ambrisentan	8 965,08	9 502,98	9 502,98			
	Volibris, tabl. powl., 10 mg		5909990643189		8 965,08	9 502,98	9 502,98			

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/103/akt.pdf

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Terapia I rzutu	Revatio (syldenafil)	Syldenafil należy do tej samej grupy leków co tadalafil, ma analogiczny mechanizm działania, charakteryzuje się takimi samymi wskazaniami rejestracyjnymi, doustnym sposobem podawania oraz podobnymi przeciwwskazaniami do stosowania oraz jest finansowany ze środków publicznych.	Finansowany w terapii I rzutu w monoterapii w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103)
	Tracleer (bozentan) – wykluczony przez wnioskodawcę	Analogicznie jak tadalafil, bozentan jest podawany doustnie lecz stosowanie ograniczone jest do grupy pacjentów z TNP związanym z wrodzonymi wadami serca lub/i zespołem Eisenmengera, w przypadku których tadalafil nie ma wskazań rejestracyjnych. „Stąd też, zgodnie z obowiązującą w Polsce praktyką kliniczną, a także zasadami realizacji programu, bozentan w monoterapii I rzutu nie stanowi odpowiedniego komparatora (technologii opcjonalnej) dla tadalafilu.” [APD]	Preparat jest finansowany ze środków publicznych w I (i II) rzucie leczenia TNP w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103)
	Volibris (ambrisentan) – wykluczony przez wnioskodawcę	Analogiczne wskazania rejestracyjne jak w przypadku tadalafilu, lecz preparat nie jest aktualnie (stan na grudzień 2012) finansowany w ramach programu lekowego.	Volibris jest aktualnie (od 01.01.2013) finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” ale w II rzucie leczenia TNP (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103). Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego preparat ten nie był finansowany ze środków publicznych.
	Ventavis (iloprost) – wykluczony przez wnioskodawcę	Odmienny mechanizm działania, sposób podawania (wziwnie), inne przeciwwskazania do stosowania niż tadalafil. Iloprost podawany dożylnie nie jest dopuszczony do obrotu w Europie.	Finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” ale w II rzucie leczenia TNP w monoterapii lub duoterapii z syldenafilem (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103)
	Remodulin (treprostynil) – wykluczony przez wnioskodawcę	Odmienny mechanizm działania, sposób podawania (ciągła infuzja podskórna), inne przeciwwskazania niż tadalafil, nie jest finansowany ze środków publicznych, leczenie na podstawie realizacji importu docelowego. Treprostynil podawany w inhalacji nie jest dopuszczony do obrotu w Europie, podawany dożylnie nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce.	Finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” ale w II rzucie leczenia TNP (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103)
	Thelin (sitaksentan) – wykluczony przez wnioskodawcę	„(...) w decyzji o wyborze komparatorów do porównania z tadalafillem nie uwzględniono sitaksentanu, zarówno z uwagi na wygaśnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce produktu Thelin [®] , jak i negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej przy AOTM dotyczące włączenia tego preparatu do terapeutycznego programu zdrowotnego (aktualnie określanego jako program zdrowotny NFZ) leczenia nadciśnienia płucnego w Polsce” [APD]	

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy		Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Terapia II rzutu	Revatio (syldenafil)+Ventavis (iloprost)	„Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w razie niedostatecznej odpowiedzi klinicznej na monoterapię proponuje leczenie skojarzone za pomocą dwóch lub trzech leków w przypadku chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III lub IV klasie czynnościowej NYHA według WHO (klasa zaleceń II-a B). Ze względu na brak wyszczególnienia w ww. wytycznych konkretnych schematów terapii skojarzonej oraz zaleceń dotyczących zastosowania określonych leków w terapii II rzutu, wyboru komparatorów dokonano w oparciu o praktykę kliniczną stosowaną w Polsce i realizowaną w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ.”	Schemat terapii skojarzonej syldenafil+iloprost jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w II rzucie leczenia TNP (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103).
	Ventavis (iloprost)	„Ponadto, założono że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną (tadalafil), a wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi: syldenafil – I rzut oraz duoterapia: syldenafil + iloprost – II rzut) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej oraz uwzględnionych komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Zestawienie danych zarówno dla interwencji wnioskowanej, jak i wybranych refundowanych technologii opcjonalnych zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).” [APD]	Finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w II rzucie leczenia TNP w monoterapii lub duoterapii z syldenafilem (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103).
	Remodulin (treprostynil)		Finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w II rzucie leczenia TNP (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103).
	Tracleer (bozentan)		Preparat jest finansowany ze środków publicznych w I i II rzucie leczenia TNP w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103)
	Volibris (ambrisentan) – nieuwzględniony przez wnioskodawcę	„(...) mimo, że wskazania rejestracyjne do stosowania abrisentanu są analogiczne, jak w przypadku tadalafilu (...), preparat ten nie jest aktualnie (grudzień 2012) finansowany w ramach programu zdrowotnego (lekowego) NFZ.” [APD]	Analogiczne wskazanie rejestracyjne jak w przypadku tadalafilu. Volibris jest aktualnie (od 01.01.2013) finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w II rzucie leczenia TNP (DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.103). Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego preparat ten nie był finansowany ze środków publicznych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy znaleźli siedem badań wtórnych, w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej tadalafilu stosowanej w analizowanym wskazaniu: dwa przeglądy systematyczne: **Katz 2008, Arif 2011**, cztery przeglądy systematyczne z meta-analizą: **Ryerson 2010, Zhu 2012, Savarese 2012, Fox 2011** oraz jedna analiza zbiorcza: **Croxtall 2010** (nie jest to przegląd systematyczny a jedynie analiza publikacji z badania PHIRST).

Analitycy znaleźli przegląd systematyczny **Udeoji 2012**, który ukazał się 5 listopada 2012 r. a więc po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Publikacja ta została uwzględniona w niniejszej analizie weryfikacyjnej (**Tabela 12**).

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, metaanalizy i analizy zbiorcze oceniające efektywność kliniczną tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne			
Udeoji 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)	Cel: ocena stosowania tadalafilu w monoterapii oraz w schematach skojarzonych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 01.1960-05.2012	Populacja: pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym Interwencja: tadalafil w monoterapii oraz tadalafil w terapii skojarzonej z innymi lekami Komparatory: nie zdefiniowano Punkty końcowe: wydolność wysiłkowa, parametry hemodynamiczne, compliance, jakość życia, wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego Metodyka: przeszukano bazę PubMed, słowa kluczowe: tadalafil, therapy, pulmonary (arterial) hypertension, combination therapy Inne: publikacje w języku angielskim	Włączone badania: dla monoterapii tadalafillem: 12 badań klinicznych oraz 7 badań klinicznych dla tadalafilu w terapii skojarzonej Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Tadalafil w monoterapii wydaje się skuteczną i bezpieczną opcją leczenia pacjentów z PAH. Poprawia stan kliniczny, wydolność wysiłkową, parametry hemodynamiczne, compliance oraz jakość życia oraz ogranicza występowanie pogorszenia stanu klinicznego. Tadalafil w leczeniu skojarzonym wydaje się wywierać efekt addytywny i synergistyczny w rozkurczaniu komórek mięśniowych naczyń płucnych, ale wskazane jest by przeprowadzić więcej badań klinicznych na ludziach. http://tar.sagepub.com/content/early/2012/11/05/1753465812463627.full.pdf+html
Arif 2011 , uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)	Cel: ocena profilu farmakologicznego, farmakokinetyki, skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa, interakcji lekowych i dawkowania, a także ocena efektywności podawania tadalafilu w terapii pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1960 – 5.09.2010	Populacja: pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Interwencja: tadalafil w różnych dawkach Komparatory: inne inhibitory PDE, placebo Punkty końcowe: test 6MWD, nasilenie duszności w skali Borge'a, działania niepożądane Metodyka: Przeszukano bazę MEDLINE oraz bazę międzynarodowych abstraktów farmaceutycznych, słowa kluczowe: tadalafil, pulmonary arterial hypertension, phosphodiesterase-5 inhibitor. Inne: brak	Włączone badania: jedno badanie RCT, jedno otwarte badanie porównawcze, jedno otwarte kliniczne badanie nierandomizowane oraz 4 opisy przypadków Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: W okresie 3-6 miesięcy tadalafil przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej (test 6MWD) oraz poprawy w zakresie nasilenia duszności według skali Borge'a. Stosowanie tadalafilu wiąże się z większą wygodą stosowania niż inne technologie, a w szczególności w porównaniu do sylденаfilu (dwie dawki dziennie przy tadalafilu vs trzy dawki dziennie przy syldenafilu). Terapia tadalafillem charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i brakiem odczuwalnych działań niepożądanych. Tadalafil w dawce 40 mg/dobę zastosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego wiąże się z poprawą w zakresie klasy czynnościowej według WHO o jeden stopień (z 2,31 do 1,23; p < 0,0001) oraz poprawą wydolności wysiłkowej w okresie 12 tygodni. Współczynnik przeżycia po rocznym okresie obserwacji wynosi 96,5% na 100 pacjentów. Do wyniku należy podchodzić jednak ostrożnie z uwagi na brak grupy kontrolnej i braku możliwości porównania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tadalafilu. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są bóle głowy (18-24% pacjentów), zaczerwienienie (4-13%) i bóle mięśniowe (2-14%).
Katz 2008 , uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Pfizer	Cel: zastosowanie tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1966-2008	Populacja: pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Interwencja: tadalafil w różnych dawkach. Komparatory: placebo Punkty końcowe: wydolność wysiłkowa, jakość życia, ryzyko zgonu, tolerancja, naczyniowy opór płucny, Metodyka: Przeszukano bazy: PubMed, EMBASE, BIOSIS, Scopus, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), National Health Service (NHS)	Włączone badania: jedno badanie RCT, jedno badanie oceniające zmiany parametrów hemodynamicznych, oraz 3 opisy przypadków; ponadto omówiono również wyniki badania RCT dotyczącego sylденаfilu. Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: W przeglądzie systematyczny omówiono wynik badań pochodzące z randomizowanego badania o akronimie PHIRST, dotyczącego porównania tadalafilu z placebo. Omówiono również rolę inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego, wskazując na różnice w zakresie ich farmakokinetyki, które potencjalnie mogą wpływać na obserwowane efekty kliniczne, jednocześnie podkreślając brak wiarygodnych badań porównujących bezpośrednio tadalafil z innymi lekami z grupy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Metaanalizy			
<p>Zhu 2012</p> <p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Chinese PLA General Hospital, National Nature Science Foundation of China, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena wpływu terapii wspomagającej na wydolności wysiłkową mierzoną za pomocą 6-minutowego testu marszu oraz na pogarszający się stan kliniczny pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie podano</p>	<p>Populacja: pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Interwencja: terapie skojarzone: terapia wspomagająca + podstawowa: bozentan + epoprostenol iv, iloprost inh + bozentan, sylденаfil epoprostenol iv, tadalafil + bozentan, treprostynil inh + bozentan lub sylденаfil, sylденаfil + bozentanu.</p> <p>Komparatory: monoterapie</p> <p>Punkty końcowe: wydolność wysiłkowa organizmu chorego oraz pogarszający się stan kliniczny</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy <i>EMBASE, PubMed</i> oraz <i>Cochrane</i>; słowa kluczowe: <i>PAH, endothelin receptor antagonist OR prostanoids OR PDE-5 inhibitor OR bosentan OR ambrisentan OR sitaxsentan OR epoprostenol OR treprostynil OR iloprost OR sildenafil OR tadalafil</i>.</p> <p>Inne: Okres obserwacji badań włączonych musiał być dłuższy niż 12 tygodni; wykluczono badania oceniające jedynie wskaźniki hemodynamiczne.</p>	<p>Włączone badania: 7 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Wykazano, iż terapia wspomagająca jest skuteczniejsza od monoterapii w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego w odniesieniu do wyników 6-minutowego testu marszu. Średnia zmiana wyników 6-minutowego testu marszu wyniosła WMD= 21,59 m [95% CI: 13,25; 29,93]; p< 0,001 na korzyść terapii skojarzonej. Dodatkowo wykazano, iż terapia skojarzona w porównaniu do monoterapii zmniejsza ryzyko wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego pacjenta (RR= 0,43 [95% CI: 0,26; 0,72]; p< 0,001). Autorzy opracowania podkreślają, że dla obu wyników nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności i zidentyfikowano błąd publikacji. Podsumowując, autorzy opracowania wykazali, iż zastosowanie terapii wspomagającej w porównaniu do monoterapii w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego istotnie wpływa na poprawę zdolności wysiłkowej organizmu chorego oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego.</p>
<p>Savarese 2012</p> <p>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</p>	<p>Cel: ocena skuteczności klinicznej terapii wspomagającej w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1980 roku do stycznia 2010 roku.</p>	<p>Populacja: pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Interwencja: terapie skojarzone: terapia wspomagająca + podstawowa: tadalafil + bozentan, treprostynil inh + bozentan lub syldenafil, syldenafil + epoprostenolu iv, iloprost inh + bozentan, bozentan + epoprostenolu iv.</p> <p>Komparatory: monoterapie</p> <p>Punkty końcowe: wyniki 6-minutowego testu marszu oraz pogorszenie stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, hospitalizacje wynikające z pogorszenia płucnego nadciśnienia tętniczego, przeszczep płuc czy znaczne poszerzenie terapii</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Wykazano, że w porównaniu do monoterapii, terapia wspomagająca spowodowała niewielką poprawę wyników 6-minutowego testu marszu (WMD= 25,2 [95% CI: 13,3; 37,2]). Meta-analiza wykazała natomiast brak różnicy pomiędzy terapią wspomagającą a monoterapią w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: śmiertelność (RR= 0,42 [95% CI: 0,08; 2,25]), hospitalizacja w wyniku pogorszenia płucnego nadciśnienia tętniczego (RR= 0,72 [95% CI: 0,36; 1,44]), znaczne poszerzenie terapii płucnego nadciśnienia tętniczego (RR= 0,36 [95% CI: 0,09; 1,39]), poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (RR= 1,32 [95% CI: 0,38; 4,5]). Częstość rezygnacji z zastosowanej terapii była podobna w obu grupach (RR= 0,89 [95% CI: 0,53; 1,48]). Autorzy opracowania wykazali również, że terapia wspomagająca jest równie skuteczna co monoterapia w odniesieniu do złożonego punktu końcowego definiowanego jako</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>płucnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: <i>EMBASE, MEDLINE</i> oraz <i>Cochrane</i>, słowa kluczowe „([<i>prostanoid or epoprostenol or prostacyclin or Flolan or iloprost or Ventavis or emodulin or treprostinil</i>] or [<i>endothelin receptor antagonist</i>] or <i>bosentan or Tracleer or sitaxsentan or Thelin or ambrisentan or Volibris</i>] or [<i>phosphodiesterase 5 inhibitor</i>] or <i>sildenafil or Viagra or Revatio or vardenafil or Levitra or tadalafilu or Adcirca</i>] and [<i>pulmonary hypertension</i>] and <i>Humans</i>)”.</p> <p>Inne: Okres obserwacji badań włączonych musiał wynosić co najmniej 12 tygodni.</p>	<p>pogorszenie stanu klinicznego pacjenta z płucnym nadciśnieniem tętniczym (RR= 0,42 [95% CI: 0,17; 1,04]). Podsumowując, meta-analiza sugeruje, że w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego terapia wspomagająca jest równie skuteczna co monoterapia. Autorzy opracowania podkreślają jednak, iż w opracowaniu wykorzystano niewielką liczbę danych, co związane jest z koniecznością przeprowadzania dalszych badań klinicznych oceniających terapię skojarzoną w porównaniu do monoterapii w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego.</p>
<p>Fox 2011 uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Bank of Montreal Center for the Study of Heart Disease in Women at the Jewish General Hospital,</p>	<p>Cel: ocena związku pomiędzy poprawą wyników 6-minutowego testu marszu a stanem klinicznym pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do sierpnia 2011 roku</p>	<p>Populacja: pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Interwencje i komparatory: sildenafil vs placebo, epoprostenol vs terapia konwencjonalna, sitaksentan vs placebo, bozentan vs placebo, beraprost vs placebo, ambrisentan vs placebo, tadalafil vs placebo, imatinib w skojarzeniu z terapią konwencjonalną vs placebo w skojarzeniu z terapią konwencjonalną, treprostinil vs placebo, bozentan w skojarzeniu z epoprostenolem vs placebo z epoprostenolem, vardenafil vs placebo, iloprost w skojarzeniu z bozentanem vs placebo z bozentanem, iloprost vs placebo, sildenafil w skojarzeniu z epoprostenolem vs epoprostenol, sildenafil w skojarzeniu z bozentanem vs bozentan.</p> <p>Punkty końcowe: wyniki 6-minutowego testu marszu oraz zgony z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacje związane z płucnym nadciśnieniem tętniczym i/lun przeszczepem płuc lub serca, wprowadzenie terapii ratunkowej płucnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: <i>MEDLINE, Cochrane, ISI Web of Science and SCOPUS</i>; słowa kluczowe „<i>pulmonary arteria hypertension</i>” w kombinacji z <i>6-min walk test, 6MWD, 6-min walk distance</i>.</p> <p>Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 22 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: „Wykazano, że aktywne leczenie doprowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania: zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR= 0,429 [95% CI: 0,277; 0,664], p< 0,01), hospitalizacji z powodu nadciśnienia płucnego i/lub przeszczepu płuc lub serca (OR= 0,442 [95% CI: 0,309; 0,632], p< 0,01), konieczności wprowadzenia ratunkowej terapii płucnego nadciśnienia tętniczego (OR= 0,555 [95% CI: 0,347; 0,889, p< 0,01). Autorzy opracowania wykazali również, że terapia aktywna jest istotnie skuteczniejsza od braku terapii lub terapii konwencjonalnej w odniesieniu do złożonego punktu końcowego definiowanego jako suma wcześniejszych (OR= 0,400 [95 % CI: 0,313; 0,510], p< 0,01). Meta-analiza nie wykazała natomiast istotnego statystycznie związku pomiędzy zmianami wyników 6-minutowego testu marszu a stanem klinicznym pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p>
<p>Ryerson 2010, uwzględniono w analizie</p>	<p>Cel: ocena ryzyka śmiertelności, wydolności wysiłkowej, duszności, parametrów</p>	<p>Populacja: pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym</p> <p>Interwencja: tadalafil i sildenafil w różnych dawkach</p> <p>Komparatory: placebo</p>	<p>Włączone badania: 24 badania RCT o łącznej populacji N=3 758</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Stosowanie tadalafilu nie wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka zgonu w porównaniu z placebo (0/89 w grupie tadalafilu vs 1/72 w grupie placebo, RR=0,35 [95%CI: 0,01; 8,36]).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak	hemodynamicznych i punktów końcowych profilu bezpieczeństwa (działania niepożądane) w podgrupie inhibitorów fosfodiesterazy 5: tadalafilu i sildenafilu w różnych dawkach, włącznie z rejestracyjnymi. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 11.2009	Punkty końcowe: ryzyko zgonu (pierwszorzędowy) Metodyka: przeszukano bazy MEDLINE i EMBASE z zastosowaniem następujących słów kluczowych: pulmonary hypertension, pulmonary artery hypertension, pulmonary vascular disease, pulmonary heart disease, and pulmonary, cardiac disease. Inne: brak	Podobnie stosowanie sildenafilu w porównaniu z placebo nie prowadziło do zwiększonego ryzyka zgonu (wynik meta-analizy: RR=0,29 [95%CI: 0,07; 1,19]). Tadalafil w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego oceniany jest jako skuteczny w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych (ryzyko zgonu) oraz dobrze tolerowany, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.
Analizy zbiorcze			
Croxtall 2010, uwzględniono w analizie wnioskodawcy Nie jest to przegląd systematyczny jedynie analiza publikacji z badania PHIRST <u>Źródła finansowania:</u> brak	Cel: ocena wpływu stosowania tadalafilu w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:	Populacja: pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym Interwencja: tadalafil w różnych dawkach Komparatory: Punkty końcowe: Metodyka: nie zastosowano predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy zbiorczej Inne: brak	Włączone badania: badanie RCT porównujące bezpośrednio tadalafil z placebo (badanie o akronimie PHIRST) z publikacjami towarzyszącymi. Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Badacze sugerują, że stosowanie tadalafilu przyczynia się do poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu pokonywanego w czasie 6 minut (test 6MWD). Efekt ten utrzymuje się w okresie wynoszącym do 1 roku u pacjentów poddanych terapii tadalafillem w dawce 20 oraz 40 mg/dobę. Również profil bezpieczeństwa interwencji jest korzystny ze względu na przemijający charakter działań niepożądanych o małym lub umiarkowanym nasileniu. Obserwowano również niski poziom toksyczności i odsetek osób, którzy rezygnowali z dalszego leczenia na skutek toksyczności. Pojawiające się poważne działania niepożądane (74 zdarzenia) zostały głównie ocenione jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem (12 jako związane). Stosowanie tadalafilu wiąże się z potencjalnym ryzykiem wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, jednak nie możliwe jest określenie czy zdarzenia te są bezpośrednio związane z leczeniem tadalafillem (na podstawie danych postmarketingowych).

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Poniższe cytaty pochodzą z analizy klinicznej wnioskodawcy [AKL]:

„Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Adcirca[®] (tadalafil) stosowanego w ramach programu lekowego:

- w terapii I rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do syldenafilu,
- w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do syldenafilu podawanego w duoterapii z iloprostem (komparator podstawowy dla II rzutu),
- w monoterapii lub w skojarzeniu z iloprostem w terapii II rzutu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej w porównaniu do bozentanu, iloprostu, treprostynilu. (...)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [Wytyczne AOTM], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez Cochrane Collaboration - „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0” z marca 2011 roku [Cochrane 2011] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia [Rozporządzenie MZ 2012].” (...)

Analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz dodatkowo również badania o niższej wiarygodności; przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE – dostęp przez PubMed, EMBASE, Cochrane, CRD oraz inne); wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali Jadad (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali GRADE; na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny; przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect[®].

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Poniższe cytaty pochodzą z analizy klinicznej wnioskodawcy [AKL]:

„Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego. (...) W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. Medical Subject Reading) i Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus). W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (Medline – dostęp przez PubMed, Embase[®], Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada, National Institute for Health Research (NIHR HTA). (...) Pierwotne wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach PubMed, Cochrane, Embase w dniach 13.06-21.06.2012, a w dniu 28.12.2012 przeprowadzono aktualizację wyszukiwania. (...)

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. (...) W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. Medical Subject Heading) oraz Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus). W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia,

przeprowadzono przegląd medycznych baz danych: Medline – dostęp przez Pubmed, Embase[®], The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych). Sprawdzono także doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (m.in.: www.clinicaltrials.gov, <http://www.lillytrials.com>), przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych). Pierwotne wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach PubMed, Cochrane, Embase w dniach 13.06-21.06.2012, a w dniu 28.12.2012 przeprowadzono aktualizację wyszukiwania.”

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	osoby dorosłe z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO	Brak	
Interwencja	podanie tadalafilu w ww. wskazaniu; monoterapia (terapia I lub II rzutu) i leczenie skojarzone z iloprostem (terapia II rzutu),	Brak	
Komparatory	refundowane technologie opcjonalne: monoterapia syldenafilem w przypadku oceny zastosowania w terapii I rzutu oraz duoterapia syldenafilem podawanym w skojarzeniu z iloprostem oraz monoterapie – bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu II rzutu,	Brak	
Punkty końcowe	efekty terapeutyczne: poprawa wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (test 6MWD), zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, zmniejszenie uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borg'a, ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu nadciśnienia płucnego oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko zgonu, ryzyko rezygnacji z dalszego udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem)	brak	
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	brak	
Inne kryteria	badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim, wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;		

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań RCT spełniających kryterium włączenia do analizy głównej dla komparatorów. Odnaleziono jedynie badania porównujące tadalafil z placebo i syldenafil z placebo w I linii leczenia oraz badania dotyczące monoterapii dla bozentanu, iloprostu i treprostynilu w I linii leczenia.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył **dwa** badania RCT dla **porównania pośredniego tadalafilu z syldenafilem poprzez wspólny komparator (placebo)**: badanie **PHIRST-1** (tadalafil vs placebo) oraz badanie **SUPER-1** (syldenafil vs placebo). Dla porównania pośredniego uwzględniano wyniki dla dawek: 40 mg/1x dobę tadalafilu w badaniu PHIRST-1 oraz 20 mg/3x dobę syldenafilu w badaniu SUPER-1. W przypadku obu badań uwzględniono wyniki dotyczące **I linii leczenia**. Ponadto zidentyfikowano również **kontynuacje** randomizowanych badań klinicznych (PHIRST-1, SUPER-1) – badania długoterminowe bez grupy kontrolnej (**PHIRST-2, SUPER-2.**), które uwzględniono w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla **populacji ITT** (ang. intention-to-treat) rozumianej jako: wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymywali terapię tadalafillem oraz wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymywali terapię syldenafilem i dla których możliwy był pomiar punktów końcowych w okresie wyjściowym (ang. *baseline*) i co najmniej jeden pomiar punktów końcowych po wdrożeniu terapii. W niniejszej AWA, na podstawie AKL wnioskodawcy, skupiono się na **wynikach** dotyczących zastosowania tadalafilu w **dawce rejestracyjnej**

wynoszącej 40 mg/1x dobę [ChPL] u pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem. W badaniu PHIRST-1 pacjenci przyjmujący maksymalną, stałą dawkę bozentanu 125 mg/2x na dobę przez, co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania skryningowego mogli kontynuować terapię tym preparatem w czasie trwania badania (jednocześnie z tadalafillem). Wśród pacjentów przyjmujących placebo 55% przyjmowało również bozentan; dla dawki 2,5 mg/dobę tadalafilu: 52%, dla 10 mg/dobę: 51%, dla 20 mg/dobę: 55%, dla 40 mg/dobę: 53% pacjentów przyjmowało bozentan. Podobnie w badaniu PHIRST-2 istniała możliwość kontynuacji terapii bozentanem (jednocześnie z tadalafillem), dla pacjentów przyjmujących 20 mg/dobę tadalafilu: 59% przyjmowało również bozentan, dla dawki 40 mg/dobę: 53%.

W AKL wnioskodawcy nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji przyjmującej bozentan przed włączeniem do badania PHIRST-1, w której po włączeniu do badania dodano terapię tadalafillem. Podano natomiast wyniki dla subpopulacji pacjentów przyjmujących monoterapię tadalafillem i nieotrzymujących wcześniej bozentanu oraz wyniki dla populacji ogólnej (obejmującej obie wspomniane populacje). Wyniki dla subpopulacji leczonej bozentanem oraz subpopulacji nieleczonej bozentanem są dostępne w publikacji głównej badania PHIRST-1 (Barst 2011). Jednakże wydaje się, że wyników dla subpopulacji przyjmującej bozentan nie można traktować jako wyników dla II linii leczenia, gdyż terapia bozentanem była kontynuowana podczas badania PHIRST-1 (a nie przerwana po niepowodzeniu leczenia w celu przejścia na terapię tadalafillem, jakby to miało miejsce dla II linii leczenia) i brak jest informacji, aby dodanie tadalafilu do schematu leczenia bozentanem następowało po niepowodzeniu terapii bozentanem.

Stosowany w opisie tabel z wynikami dla badania PHIRST-1 termin „populacja ogólna” oznacza łączną populację pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem i przyjmujących tadalafil w monoterapii oraz pacjentów przyjmujących bozentan, którym dodano terapię tadalafillem. W badaniu PHIRST-2 wyniki podano dla populacji ogólnej, która oznacza wszystkich pacjentów przyjmujących tadalafil w dawkach 20 mg lub 40 mg/1x dobę, którzy brali w badaniu PHIRST-1 tadalafil w dawce 2,5 mg – 40 mg/1x dobę lub placebo, bez względu na fakt wcześniejszej terapii bozentanem.

Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyniki fazy wstępnej również dla **populacji ogólnej**, gdyż dla fazy rozszerzonej dysponuje się jedynie wynikami dla populacji bez wyodrębnionej subpopulacji nieleczonej bozentanem.

Wnioskodawca oparł ocenę efektywności klinicznej tadalafilu również o badanie **Ghofrani 2004** (brak informacji o fazie badania), oceniające zmiany parametrów hemodynamicznych po jednorazowym podaniu tadalafilu, sylденаfilu lub wardenafilu pacjentom z TNP. Autorzy AKL wnioskodawcy zwracają jednak uwagę na brak możliwości przełożenia obserwowanych efektów hemodynamicznych na efekty istotne klinicznego punktu widzenia. Badanie to przytoczono w niniejszej AWA jako dowód **niższej jakości**.

Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) dotyczących zastosowania **tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem**, jak i **syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem** oraz **bozentanu, iloprostu i treprostynilu w II linii leczenia** u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano natomiast badania o **niższej wiarygodności**, w których oceniano efekty kliniczne bozentanu: **Keogh 2007**, **Strange 2008** (badanie bez grupy kontrolnej) i **Fruhwald 2005**) (opis przypadków) oraz iloprostu: **Ahmadi-Simab 2005** (opis przypadków) w analizowanym wskazaniu **w II linii leczenia**. Nie zostały one uwzględnione w niniejszej AWA.

Ze względu na brak doniesień naukowych dotyczących efektów klinicznych leczenia tadalafilu w terapii II rzutu nadciśnienia płucnego autorzy AKL wnioskodawcy zdecydowali się ją uzupełnić o wyniki dla efektywności klinicznej tadalafilu w porównaniu z bozentanem, iloprostem, treprostynilem w leczeniu I rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano badania oceniające skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa bozentanu (**BREATHE-1**, **Channick 2001**, **EARLY**), iloprostu (**AIR**) oraz treprostynilu (**Simonneau 2002**, **McLaughlin 2003**) w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poddanych terapii I rzutu. Badanie EARLY (bozentan vs placebo) ostatecznie wykluczono z AKL wnioskodawcy, gdyż pacjenci biorący w nim udział zostali sklasyfikowani do II klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (a nie III, która jest analizowana w ramach niniejszej AWA). Badania te nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

Dowody skuteczności **praktycznej** oparto o **cztery** badania **niższej jakości**: jedno otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne **Rutscheff 2011** – abstrakt konferencyjny (tadalafil 20 mg/dobę lub 40 mg/dobę co 2 dzień), oraz trzy opisy przypadków **Affuso 2006** (20 mg/dobę co 2 dzień-terapia uzupełniająca), **Neki 2007** (10-30 mg/dobę, obok kointerwencji), **Katsuragi 2011** (40 mg/dobę).

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PHIRST-1 (Galie 2009, Barst 2011, Pepke-Zaba 2009, oraz abstrakty konferencyjne: Galie 2009a, Pepke-Zaba 2009a Barst 2008, Feldman 2010, Girgis 2009, Oudiz 2009, Oudiz 2009a, Berman 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly & Company</p>	<p>Badanie: RCT Opis metody randomizacji: metoda stratyfikacji względem wyniku testu 6MWD, typu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz wcześniejszego stosowania bozentanu Zaślepienie: podwójnie zamaskowane z wykorzystaniem podwójnej imitacji (ang. double dummy), Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 3/5 Wyniki dla populacji ITT: tak Klasyfikacja AOTM: podtyp IIA Międzynarodowe, wielośrodkowe, liczba ośrodków: 84 ośrodki kliniczne w Kanadzie, USA, Japonii i Europie. Okres obserwacji: 16 tygodni, Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>tadalafil (2,5 mg/dobę, 10 mg/dobę, 20 mg/dobę, 40 mg/dobę), placebo</p> <p>Pacjenci przyjmujący maksymalną, stałą dawkę bozentanu 125 mg/2x na dobę przez, co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania skryningowego mogli kontynuować terapię tym preparatem w czasie trwania badania (jednocześnie z tadalafillem)</p> <p>Pacjenci przyjmujący placebo - 55% przyjmowało również bozentan; dla dawki 2,5 mg/dobę tadalafilu: 52%, dla 10 mg/dobę: 51%, dla 20 mg/dobę: 55%, dla 40 mg/dobę: 53%</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek: co najmniej 12 lat, •objawowe tętnicze nadciśnienie płucne: idiopatyczne, dziedziczne lub związane z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV lub wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnym (np. związane z ubytkami w przegrodzie międzyprzedsionkowej i powodujące saturację tlenem w tętnicy >88% lub po operacji korekcyjnej ubytku w przegrodzie międzykomorowej co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania), •rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: średnie, spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, naczyniowy opór płucny ≥ 3 jednostki Wooda, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •wynik testu 6-minutowego marszu <150 metrów lub >450 metrów, •leczenie za pomocą epoprostenolu (dożylnie), iloprostu (dożylnie lub w inhalacji) lub treprostynilu (podskórnie). <p><u>Liczebność grup:</u> N= 405: tadalafil 2,5 mg/dobę: N=82/405 (20,2%), tadalafil 10 mg/dobę: N=80/405 (19,8%), tadalafil 20 mg/dobę: N=82/405 (20,2%), tadalafil 40 mg/dobę: N=79/405 (19,5%) placebo: N=82/405 (20,2%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •zmiana wyniku testu 6MWD względem wartości początkowych, •zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, •czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, przeszczep serca i/lub płuca, septosomia przedsionkowa, hospitalizacja z powodu pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii, pogorszenie klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO), •zmiany nasilenia duszności w skali Borga, •ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF 26 (wersja 2²²), EuroQol-5D, •zmiany parametrów hemodynamicznych <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane, profil bezpieczeństwa.</p>
<p>PHIRST-2 - faza rozszerzona badania PHIRST-1, Oudiz 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly & Company</p>	<p>Badanie: niekontrolowane, nierandomizowane Zaślepienie: podwójnie Opis utraty chorych z badania: tak Wyniki dla populacji ITT: nie Klasyfikacja AOTM: podtyp IVC Międzynarodowe, wielośrodkowe, liczba ośrodków: brak szczegółowych informacji..</p>	<p>tdadalafil (20 mg/dobę, 40 mg/dobę)</p> <p>Istniała możliwość kontynuacji terapii bozentanem (jednocześnie z tadalafillem), dla pacjentów przyjmujących 20 mg/dobę tadalafilu: 59% przyjmowało</p>	<p>Faza rozszerzona (PHIRST-2)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •ukończenie fazy wstępnej badania PHIRST lub • brak kontynuacji z powodu pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów otrzymujących dawki tadalafilu inne niż 40 mg/dobę; •U kobiet wykluczenie ciąży i deklaracja stosowania 2 metod antykoencji •Wiek powyżej 12 r.ż. (w zależności od uregulowań prawnych w danym państwie), zgoda rodziców •wiek: co najmniej 12 lat (zgoda rodziców) lub więcej, •pacjenci, którzy uczestniczyli lub przerwali leczenie we wcześniejszym 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku testu 6MWD pomiędzy badaniami o akronimach PHIRST-1 i PHIRST-2, • zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, u pacjentów którzy w obu badaniach (o akronimie PHIRST-1 oraz PHIRST-2) otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Okres obserwacji: 52 tygodnie Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>również bozentan, dla dawki 40 mg/dobę: 53%</p>	<p>stadium badania klinicznego, kontrolowanym placebo (o akronimie PHIRST-1) w związku z wystąpieniem stanu klinicznego pogorszenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> •pacjenci, którzy ukończyli 16 tygodni leczenia we wcześniejszym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo (o akronimie PHIRST-1) oraz u których nie wystąpił stan klinicznego pogorszenia lub pogorszyło im się w 16 tygodniu badania, •kobiety z negatywnym wynikiem testu ciążyowego, które są skłonne do stosowania dwóch metod kontroli urodzeń. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •pogorszenie stanu klinicznego u pacjentów otrzymujących dawkę tadalafilu 40 mg/dobę •choroby lewej komory serca •zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego ograniczające zdolność poruszania się •stosowanie azotanów •leczenie systemowe •pacjenci, którzy uczestniczyli lub przerwali leczenie we wcześniejszym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo (o akronimie PHIRST-1), u których wystąpił stan klinicznego pogorszenia kiedy przyjmowali tadalafil w dawce 40 mg/dobę, •pacjenci z lewostronną chorobą serca, •pacjenci z zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego, które ograniczają możliwość poruszania się, •stosowanie azotanów, •pacjenci, u których obecnie przeprowadzano niektóre zabiegi ogólnoustrojowe (nie podano jakie). <p><u>Liczebność grup:</u> N=357 Tadalafil 20 mg/dobę: N= 63/357 (18%) Tadalafil 40 mg/dobę: N=294/357 (82%), w tym w fazie wstępnej badania: 75 pacjentów przyjmowało placebo, 150 tadalafil w dawkach 2,5 – 20 mg/dobę, a 69 kontynuowało terapię tadalafillem w dawce 40 mg/dobę</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego u pacjentów, którzy w obu badaniach (o akronimie PHIRST-1 oraz PHIRST-2) otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę, • czas przeżycia w przypadku pacjentów, którzy w obu badaniach (o akronimie PHIRST-1 oraz PHIRST-2) otrzymywali tadalafil w dawce 20 lub 40 mg/dobę, • profil bezpieczeństwa (występowanie poszczególnych działań niepożądanych oraz zgony).

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>SUPER-1 (Galie 2005, Badesch 2007, Cappelleri 2010, Mychaskiw 2010, Wirostko 2012, Gilbert 2009, Pepke-Zaba 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Global Research and Development</p>	<p>Badanie: RCT Opis metody randomizacji: metoda stratyfikacji względem wyniku testu 6MWD oraz etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego Zaslepienie: podwójnie zamaskowane Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 3/5 Wyniki dla populacji ITT: tak Klasyfikacja AOTM: podtyp IIA Międzynarodowe, wieloośrodkowe, liczba ośrodków: : 53 ośrodki kliniczne w USA, Meksyku, Ameryce Południowej, Europie, Azji, Australii, Południowej Afryce oraz Izraelu. Okres obserwacji: : 12 tygodni Możliwość uczestniczenia w fazie przedłużonej badania: kolejne 12 tygodni. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>syldenafil 20 mg, 40 mg, 80 mg, placebo</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować badane leki wraz z konwencjonalną terapią z wyłączeniem: epoprostenolu (dożylnie), iloprostu (dożylnie i wziewnie), bozentanu (doustnie), treprostynilu (podskórnie) oraz suplementacji L-argininą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 r.ż. (Badesch 2007) • Tętnicze nadciśnienie płucne (idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne lub nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej lub występujące po operacji korekcyjnej wrodzonego przecieku systemowo-płucnego co najmniej 5 lat przed włączeniem do badania), • rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego: średnie, spoczynkowe ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤15 mmHg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie za pomocą epoprostenolu (dożylnie), bozentanu (doustnie.), iloprostu (wziewnie lub dożylnie) lub stosowanie treprostynilu podawanego podskórnie oraz suplementacja L-argininy, • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6MWD) < 100 m oraz > 450 m. <p><u>Liczebność grup:</u> N= 277:</p> <p>syldenafil 20 mg: 69/277 (24,9%), syldenafil 40 mg: 67/277 (24,2%), syldenafil 80 mg: 71/277 (25,6%), placebo: 70/277 (25,3%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych, • zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego definiowanego jako: zgon, przeszczep, hospitalizacja wywołana przebiegiem tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia nowej terapii np. epoprostenolem (dożylnie) lub bozentanem (doustnie), • ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF 26 (wersja 2²²) oraz EuroQol-5D, • zmiany nasilenia duszności w skali Borga, • zmiany parametrów hemodynamicznych, <p><u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane, profil bezpieczeństwa.</p>
<p>SUPER-2 (Rubin 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc</p>	<p>Badanie: prospektywne obserwacyjne Opis metody randomizacji: Zaslepienie: podwójnie zamaskowane Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: nd Wyniki dla populacji ITT: tak Klasyfikacja AOTM: podtyp IVC liczba ośrodków: bd Okres obserwacji: 12.2002 – 02.2007 (okres leczenia: 3 lata) Podejście do testowania</p>	<p>syldenafil podawany doustnie w dawce docelowej 80 mg 3 razy dziennie. W przypadku wystąpienia nietolerancji na lek lub innych działań niepożądanych związanych z terapią syldenafilem, dawka mogła zostać zmniejszona do 40 mg lub 20 mg stosowanych 3 razy dziennie.^a</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którzy ukończyli 12-tygodniowe badanie kliniczne o akronimie SUPER-1 i wyrazili pisemną zgodę na dalszą fazę badań. <u>Kryteria wykluczenia:</u> terapią składającą się z azotanów, donorów tlenu azoty każdego rodzaju, rytonawirem oraz α-blokerami.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Liczebność populacji ogółem: N= 259 Liczebność grup w zależności od terapii przyjętej w badaniu klinicznym SUPER-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo: n= 67/259 (25,9%*), • sildenafil 20 mg: n= 65/259 (25,1%*), • sildenafil 40 mg: n= 63/259 (24,3%*), • sildenafil 80 mg: n= 64/259 (24,7%*). <p>Liczebność populacji po 12 tygodniach terapii syldenafilem:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki 6-minutowego testu marszu, • klasyfikacja czynnościowa płucnego nadciśnienia tętniczego według WHO, • prawdopodobieństwo przeżycia po 1,2 i 3 latach terapii, profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>hipotezy: superiority Ocena w skali GRADE: niska</p>		<p>N= 256. Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki syldenafilu po 12 tygodniach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syldenafil 20 mg: n= 5*/256 (2%) • syldenafil 40 mg: n= 8*/256 (3%), • syldenafil 80 mg: n= 243*/256 (95%), <p>Liczebność populacji w 3 roku terapii syldenafilem: N= 183 Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki syldenafilu po 3 latach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syldenafil 20 mg: n= 9*/183 (5%) • syldenafil 40 mg: n= 15*/183 (8%), • syldenafil 80 mg: n= 159*/183 (87%). 	
<p>Ghofrani 2004 (Ghofrani 2004)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> German Research Foundation</p>	<p>Badanie: RCT, typu <i>open-label</i> Opis metody randomizacji: tak (komputerowa) Zaślepienie: bez zamaskowania próby Opis utraty chorych z badania: brak danych Skala Jadad: 2/5 Wyniki dla populacji ITT: Klasyfikacja AOTM: podtyp IIA Jednoośrodkowe, liczba ośrodków: 1 ośrodek w Niemczech Okres obserwacji: 120 minut od chwili podania leków, Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i></p>	<p>Tadalafil: 20 mg/dobę, 40 mg/dobę, 60 mg/dobę Syldenafil: 50 mg/dobę Wardenafil: 10 mg/dobę, 20 mg/dobę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •tętnicze nadciśnienie płucne, w tym idiopatyczne nadciśnienie płucne, zespół Eisenmengera, nadciśnienie płucne związane z zespołem zaburzeń określanych jako CREST (kalcynoza skóry, zespół Raynauda, dysfunkcje przełyku, twardzina skóry palców oraz teleangiektazje), nadciśnienie płucne w przebiegu zespołu wątrobowo–płucnego oraz związane z zakażeniem wirusem HIV. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •wtórne postacie nadciśnienia płucnego, •obturacyjne choroby płuc, zatorowość płucna, zapalenie żył płucnych, ostre lub przewlekłe choroby zapalne płuc, •pacjentki w ciąży lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji, •wcześniejsze leczenie inhibitorami PDE. <p><u>Liczebność grup:</u> N= 60 tadalafil 20 mg/dobę: N=9, tadalafil 40 mg/dobę: N=9, tadalafil 60 mg/dobę: N=8, syldenafil 50 mg/dobę: N=19 wardenafil 10 mg/dobę: N=7, wardenafil 20 mg/dobę: N=9</p>	<ul style="list-style-type: none"> •zmiany parametrów hemodynamicznych po jednorazowym podaniu leków

^a Terapie dodatkowe: W trakcie badania o akronimie SUPER-2 pacjenci mogli przyjmować konwencjonalną terapię tętniczego nadciśnienia płucnego składającą się z: warfaryny, blokerów kanałów wapniowych, digoksyny, terapii tlenowej, diuretyków. Konwencjonalną terapię tętniczego nadciśnienia płucnego przyjmowało 3%, 10%, i 18% pacjentów odpowiednio w 1., 2. i 3. roku leczenia. W przypadku pogorszenia stanu zdrowia, w ocenie badaczy, pacjenci mogli przyjmować również terapię składającą się z: antagonisty receptora endoteliny, analogów prostacykliny. Dodatkowo w styczniu 2005 roku protokół badania uległ rozszerzeniu umożliwiającemu zastosowanie bozentanu jako terapii towarzyszącej trakcie leczenia syldenafilem.

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy głównej wnioskodawcy

Badanie	Punkt końcowy	
	kliniczne pogorszenie przebiegu choroby	
PHIRST (tadalafil vs placebo)	vs	zgon, konieczność przeszczepu serca i/lub płuca, wykonanie septosomii przedsionkowej, hospitalizację z powodu nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, konieczność rozpoczęcia terapii za pomocą innych leków, pogorszenie klasy czynnościowej tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO
SUPER (syldenafil vs placebo)	vs	zgon, konieczność transplantacji, hospitalizację z powodu nasilenia objawów nadciśnienia płucnego lub konieczność zastosowania innych leków (tj. epoprostenolu podawanego dożylnie lub bozentanu)

Tabela 16. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do analizy głównej wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Klasy czynnościowe WHO/NYHA	<p>Klasyfikacja NYHA jest oparta na zależności pomiędzy występowaniem objawów klinicznych (zmęczenie, duszność), a wielkością wywołującego je wysiłku. Klasyfikacja ta obejmuje cztery klasy:</p> <p>klasa I – Bez ograniczeń zwykłej aktywności fizycznej – zwykła aktywność fizyczna nie nasila duszności, zmęczenia, nie wywołuje bólu w klatce piersiowej ani zasłabnięć.</p> <p>klasa II – Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dyskomfortu w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna nasila duszność, zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.</p> <p>klasa III – Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dyskomfortu w spoczynku, ale minimalna, zwykła aktywność fizyczna nasila duszność i zmęczenie, powoduje ból w klatce piersiowej lub zasłabnięcia.</p> <p>klasa IV – Niemożność podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej, mogą wystąpić objawy prawokomorowej niewydolności serca, w spoczynku może występować duszność i/lub zmęczenie, a objawy są nasilone przez niemal każdą aktywność fizyczną. [APD]</p>	<p>Klasyfikacja ciężkości objawów nadciśnienia płucnego zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association; NYHA) zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). http://www.cebp.nl/media/m149.pdf</p>
Test 6MWD – zmiana wydolności wysiłkowej 6-minutowy test chodu (ang. 6-Minute Walk Test)	<p>Podstawową zmienną oznaczaną w teście 6MWD jest dystans, pokonywany przez pacjenta w ciągu 6. minut. Parametr ten odzwierciedla poziom tolerancji wysiłku lub inaczej wydolność fizyczną pacjenta. W czasie testu 6MWD można również oznaczać inne zmienne: zmęczenie, duszność (oceniane przy użyciu zmodyfikowanej skali Borga) oraz saturację tlenem [kardiologia 2012]. Zmiana dystansu w teście 6MWD stanowi zwykle pierwszorzędowy punkt końcowy w większości pierwotnych badań klinicznych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie mniej jednak test ten nie jest dostatecznie zwalidowany dla poszczególnych podgrup tętniczego nadciśnienia płucnego, a jego wartość jest uzależniona od takich czynników jak: masa ciała, wzrost, płeć, wiek oraz stopień motywacji pacjenta. [APD]</p>	<p>Zmiana dystansu w teście 6-MWD stanowi zwykle pierwszorzędowy punkt końcowy w większości pierwotnych badań klinicznych dotyczących TNP http://www.vgregion.se/upload/Fysisk%20aktivitet%20p%E5%20recept/ENRIGHT%20SIX%20MINUTES%20WALK%20TEST.pdf; wg HAS 2011 progowa różnica uznawana za istotną klinicznie dla porównywania dwóch interwencji w tym teście to 35 m . http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1024116/adcirca?xtmc=&xtcr=1, wg publikacji Mathai 2012 – 33 m http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22723290 .</p>

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala nasilenia duszności – skala Borga	W procesie diagnozowania tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i monitorowania leczenia choroby wykorzystuje się również test Borga pozwalający na subiektywną ocenę stopnia duszności w skali 10-stopniowej: 0 – duszność nieodczuwalna, 1 – duszność bardzo lekka, 2 – duszność lekka, 3 – duszność umiarkowana, 4 – duszność nieco cięższa, 5,6 – duszność ciężka, 7,8 – duszność bardzo ciężka, 9 – duszność b. bardzo ciężka, 10 – duszność maksymalna	Jest najczęściej wykorzystywaną skalą werbalną, przydatną w kwalifikacji i monitorowaniu tolerancji wysiłku.
Kwestionariusz SF-36 (ang. short form health survey)	Kwestionariusz SF-36 jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 wskaźników jakości życia takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Zgodnie z obowiązującą zasadą, im wyższy wskaźnik, tym bardziej pozytywna jest samoocena badanego w zakresie tego, co zawierają przyjęte pojęcia jakości życia. [AKL]	Kwestionariusz SF-36 jest praktyczny, ponieważ jest krótki. Większość osób jest w stanie samodzielnie wypełnić formularz bez zbędnych instrukcji i udziału osób trzecich.
EQ-5D (ang. EuroQuality of Life-5D).	Za pomocą kwestionariusza EuroQoL (EQ5D) ocenia się ogólną jakość życia według 5 kryteriów, takich jak: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból i dyskomfort oraz niepokój (lęk, depresja) u badanych pacjentów. Wyniki zawierają się w przedziale 0 (najgorszy stan zdrowia) do 1 (pełne zdrowie). [AKL]	

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Liczba dowodów naukowych dotyczących zastosowania tadalafilu w leczeniu TNP jest niewielka. Dotyczą one tylko monoterapii tadalafillem, natomiast brak jest dowodów dla terapii skojarzonej tadalafil+iloprost. Brak jest dowodów wysokiej jakości dotyczących bezpośredniego porównania tadalafilu z sildenafilem. Jedyne badanie porównujące bezpośrednio te technologie dotyczy pomiaru parametrów hemodynamicznych po jednorazowym podaniu leków (Ghofrani 2004) i wyników tego badania nie da się przełożyć na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia. W związku z tym autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili porównanie pośrednie tadalafil vs sildenafil (badanie PHIRST-1 i SUPER-1) poprzez wspólny komparator (placebo). Należy zauważyć jednak, że kryteria włączenia badań do analizy głównej nie obejmowały porównania tadalafilu z placebo ani porównania sildenafilu z placebo. Zatem autorzy AKL wnioskodawcy włączyli do przeglądu systematycznego badania, których nie obejmowały kryteria włączenia do tegoż przeglądu.

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz oceniono siłę dowodów zgodnie z GRADE. W przeglądzie wnioskodawca uwzględnił 2 pierwotne randomizowane badania kliniczne (podtyp IIA), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe PHIRST-1 i SUPER-1 dotyczące porównania bezpośredniego tadalafilu z placebo i sildenafilu z placebo (badania posłużyły do porównania pośredniego tadalafilu z sildenafilem) oraz jedno randomizowane badanie niższej jakości Ghofrani 2004 (podtyp IIA) oceniające krótkotrwałe efekty po podaniu tadalafilu, sildenafilu i wardenafilu. Wszystkie badania włączone do analizy głównej otrzymały co najmniej 2 punkty w skali Jadad. Jakość wyników analizy skuteczności w ocenie jakości danych zgodnie z GRADE dla badania PHIRST-1 i SUPER-1 oceniono jako wysoką.

W badaniach PHIRST-1 i SUPER-1 pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup za pomocą ranomizacji, zaślepienie w badaniach było podwójne, typ hipotezy to *superiority*: wyższość tadalafilu lub sildenafilu nad placebo, wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej oraz dla populacji ITT, opisano utratę chorych z badania.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (cytaty z AKL wnioskodawcy):

- „brak możliwości oceny efektów klinicznych terapii tadalafillem względem bozentanu, iloprostu, treprostynilu, jak również tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem względem sildenafilu podawanego w

skojarzeniu z iloprostem i bozentanu, iloprostu, treprostynilu w ramach leczenia II rzutu dorosłych pacjentów z TNP w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO (...) ze względu na brak jakichkolwiek doniesień naukowych umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich lub pośrednich;

- dla (...) bozentanu i iloprostu zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej, opisy przypadków) dotyczące ich zastosowania w terapii II rzutu;
- niewielka liczba doniesień naukowych dotyczących zastosowania tadalafilu, jak i jego komparatorów w leczeniu II rzutu (...), analiza została poszerzona o wyniki badań klinicznych dotyczących stosowania powyższych opcji terapeutycznych w terapii I rzutu (...) odstąpiono od wykonania porównania pośredniego (zbyt duża heterogeniczność);
- (...) brak możliwości bezpośredniego porównania (...) tadalafilu z sydenafilem w leczeniu I rzutu (brak badań klinicznych typu head-to-head o wysokiej wiarygodności)
- (...) badanie RCT [Ghofrani 2004](...) bezpośrednio porównujące tadalafil z sydenafilem w analizowanym wskazaniu (...) [dotyczyło] zmian parametrów hemodynamicznych stanowiących zastępcze punkty końcowe po jednorazowym podaniu analizowanych preparatów, w bardzo małej grupie chorych;
- ocenę klinicznie istotnych efektów terapii tadalafillem w porównaniu z sydenafilem przeprowadzono więc za pomocą porównania pośredniego; (...) [na podstawie badań PHIRST-1 i SUPER-1] przeprowadzenie porównania pośredniego dla szeregu punktów końcowych okazało się niemożliwe, ze względu na ich odmienne definiowanie lub brak wystarczających danych do wykonania odpowiednich obliczeń;
- ocenę efektywności klinicznej tadalafilu przedstawiono również w oparciu o badania o niższej wiarygodności, dotyczące jego zastosowania w I rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (...) jak również kontynuacje randomizowanych badań klinicznych (...)
- (...) brak możliwości wiarygodnej oceny efektów klinicznych tadalafilu stosowanego zarówno w terapii I, jak i II rzutu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z wybranymi komparatorami (...)
- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.”

Inne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- do badania PHIRST-1 kwalifikowano pacjentów od 12 r.ż. natomiast lek Adcirca zarejestrowany jest w Polsce dla pacjentów od 18 r.ż., również kryterium włączenia do programu lekowego to 18 r.ż. i więcej. Nie wiadomo jednak jaki odsetek pacjentów w badaniu PHIRST-1 był poniżej 18 r.ż., jedyna informacja na stronie internetowej badania klinicznego (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00549302?term=NCT00549302%26rank=1>) dotycząca wieku pacjentów włączanych do badania, to wzmianka, że w zależności od danego kraju dolna granica wieku pacjenta może się różnić (uregulowania prawne w różnych krajach mogą być zróżnicowane);
- do badania PHIRST-2 nie zakwalifikowano pacjentów biorących tadalafil 40 mg/dobę (dawka zgodna z ChPL) w badaniu PHIRST-1, dla których wystąpił stan klinicznego pogorszenia (takich pacjentów było 10/357, czyli wpływ na wyniki na korzyść dla tadalafilu był niewielki);
- do badania PHIRST-1 w II linii leczenia nie zakwalifikowano pacjentów, którzy brali wcześniej epoprostenol (iv), iloprost (iv lub inh) lub treprostynil (sc), zapis o terapiach I rzutu określonych w programie lekowym sugeruje na chwilę obecną branie tadalafilu po sydenafilu lub bozentanie „terapię I rzutu określone w PL [programach lekowych – przyp. Analityka] dedykowanych leczeniu TNP”;
- dane dotyczące przeżycia w badaniu PHIRST-2 nie były dostępne dla wszystkich pacjentów (brak danych dla osób, które przedwcześnie zakończyły udział w badaniu o akronimie PHIRST-1 lub PHIRST-2);
- wydaje się, że w badaniu PHIRST-1 przejście z monoterapii bozentanem na terapię bozentan+tadalafil nie może być traktowane jako przejście z I linii leczenia bozentanem na II linię leczenia terapii skojarzonej bozentan+tadalafil, gdyż brak jest informacji czy dodanie tadalafilu do schematu leczenia bozentanem następowało po niepowodzeniu terapii bozentanem;
- do badania SUPER-1 nie zakwalifikowano pacjentów z trochę gorszą zdolnością wysiłkową niż do badania PHIRST-1 (100 m vs 150 m), w badaniu oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo, a na dalszym planie była ocena skuteczności klinicznej (uwzględniono nieliczne punkty z tego zakresu);

- w badaniu PHIRST-1 jako populację ogólną uznawano łączną populację pacjentów nieleczonych wcześniej bozentanem i przyjmujących tadalafil w monoterapii oraz pacjentów przyjmujących bozentan, którym dodano terapię tadalafillem, natomiast w badaniu SUPER-1 nie było pacjentów, którzy brali bozentan (jednym z kryteriów wyłączenia z badania był fakt przyjmowania bozentanu doustnie).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy jest zgodna z wytycznymi AOTM. Przejrzystość analizy w pewnym stopniu zmniejsza powtarzanie tych samych informacji w APD i AKL, poza tym autorzy szczegółowo i obszernie opisują charakterystyki badań mających służyć do porównań pośrednich, od których to porównań ostatecznie odstąpili. W podrozdziale dotyczącym porównania pośredniego, obok tabeli z wynikami porównania pośredniego, dla większości punktów końcowych autorzy AKL zamieścili jedynie zestawienie wyniki badań tadalafil vs placebo oraz syldenafil vs placebo, ze względu na brak możliwości wykonania porównania pośredniego.

W AKL zauważono pewne błędy w ekstrakcji danych. Przykładowo w Tabeli 10 str 62 AKL wartości liczbowe odnoszą się do średnich wartości punktowych dla *baseline* a nie do zmiany punktacji w odniesieniu do *baseline*. Zmiany punktacji w odniesieniu do *baseline* zostały zamieszczone na wykresach (a nie w tabelach) w publikacji Pepke-Zaba 2009. Pomyłka ta została skorygowana przez analityków Agencji w tabelach odnoszących się do jakości życia w niniejszej AWA.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

ANALIZA GŁÓWNA

(...) Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Porównanie pośrednie tadalafilu z syldenafilem poprzez wspólny komparator (placebo) oraz zestawienie wyników tadalafil vs placebo (badanie PHIRST-1) oraz syldenafil vs placebo (badanie SUPER-1) w I rzucie leczenia

Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego tadalafilu (40 mg/1x dobę) (subpopulacja, która nie przyjmowała bozentanu) z syldenafilem (20 mg/3x na dobę) poprzez wspólny komparator (placebo) w I rzucie leczenia TNP – poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO

Badanie	Publikacja	Okres obserw. [tyg]	Interwencja	RB [95% CI]		p	
PHIRST-1	Barst 2011 ^a	16	Tadalafil vs placebo	2,33 [1,05; 5,40] ^a	0,61 [0,17; 2,12]	<0,05	>0,05
SUPER-1	Galie 2005	12	Syldenafil vs placebo	3,86 [1,60; 9,57] ^a		<0,05	

^a wyniki dla subpopulacji nieleczonej wcześniej bozentanem

Wyniki porównania pośredniego **nie wykazały istotnych statystycznie różnic** dla stosowania 40 mg/1x dobę tadalafilu w grupie badanej oraz syldenafilu w dawce 20 mg/3x na dobę **względem poprawy klasy czynnościowej NYHA** według klasyfikacji WHO (RB_{95% CI}=0,61 [0,17; 2,12], p>0,05).

Dla pozostałych punktów końcowych, mimo że odnosiły się do identycznej populacji oraz miały zbliżony okres obserwacji **nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego**. Dla „poprawy wydolności wysiłkowej” - ze względu na brak w referencyjnych publikacjach danych dotyczących wyników uzyskanych w grupach kontrolnych placebo (wspólny komparator) oraz brak danych pozwalających na obliczenie wartości WMD. Z kolei w przypadku „klinicznego pogorszenia przebiegu TNP” wystąpiły różnice w definicji tego punktu końcowego między badaniami PHIRST-1 i SUPER-1. W związku z tym autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili **zestawienie wyników** obu badań w odniesieniu do wspomnianych punktów końcowych a także dla **pozostałych** punktów końcowych analizowanych w badaniach, dla których nie planowano przeprowadzenia porównania pośredniego, gdyż występowały tylko w jednym z badań.

Tabela 18. Zestawienie wyników badań PHIRST-1 (tadalafil 40 mg/1x dobę vs placebo) (subpopulacja, która nie przyjmowała bozentanu) i SUPER-1 (syldenafil 20 mg/3x na dobę vs placebo) w I linii leczenia TNP

Punkt końcowy		Badanie	Publikacja	Okres obserw. [tyg]	Interwencja	Średnia [95% CI]	RR/RB/PETO OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
Poprawa wydolności wysiłkowej (6WMD [m])	PHIRST-1	Barst 2011 ^a	16	Tadalafil vs placebo	44,0 [20,0; 69,0] ^b	bd	bd	< 0,01	
	SUPER-1	Galie 2005	12	Sildenafil vs placebo	45,0 [21,0; 70,0] ^{b,c}				< 0,001
Kliniczne pogorszenie przebiegu TNP (pogorszenie klasy czynnościowej NYHA wg WHO)	PHIRST-1	Barst 2011 ^a	16	Tadalafil vs placebo	bd	RR=0,25 [0,06; 0,95] ^d	7 [4; 166] ^d	< 0,05 ^d	
	SUPER-1	Galie 2005	12	Sildenafil vs placebo		RR=0,43 [0,13; 1,48] ^d	bd	> 0,05 ^d	
Zmiana klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO	Poprawa ^e Brak zmiany	PHIRST-1	Barst 2011 ^a	16	Tadalafil vs placebo	bd	RB= 2,33 [1,05; 5,40] ^d	5 [3; 78] ^d	<0,05 ^d
							RR=0,83 [0,54; 1,23] ^c	>0,05 ^c	
Zgon	SUPER-1	Galie 2005	12	Syildenafil vs placebo	bd	RR=1,01 [0,11; 9,60]	bd	>0,05 ^c	
Hospitalizacja z powodu nasilenia objawów						RR=0,29 [0,07; 1,18]		>0,05 ^c	
Konieczność włączenia do terapii innych leków						Peto OR=0,14 [0,00; 6,92]		>0,05 ^c	

^a wyniki dla badania PHIRST-1 odnoszą się do subpopulacji nieleczonej wcześniej bozentanem; ^b wartość skorygowana o placebo; ^c 99% CI; ^d wartości obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy; ^e poprawa o 1 klasę czynnościową

Zestawienie wyników badań PHIRST-1 i SUPER-1 wskazuje, że **podawanie tadalafilu** u pacjentów nieleczonych bozentanem, **podobnie jak podanie sildenafilu**, wiąże się z **istotnie statystycznym zwiększeniem** wydolności wysiłkowej **w porównaniu z placebo**. Poza tym podanie **tadalafilu** wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym** ryzykiem wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, natomiast **różnica** dla porównania **syildenafilu** z placebo **nie jest istotna statystycznie**.

Zestawienie wyników badań PHIRST-1 i SUPER-1 w odniesieniu do jakości życia dla I linii leczenia TNP w populacji ogólnej

Tabela 19. Wyniki badania PHIRST-1 (tadalafil 40 mg/1x dobę vs placebo) w I linii leczenia TNP w populacji ogólnej SUPER-1 (syldenafil 20 mg (dawka zarejestrowana), 40 mg, 80 mg 3x/dobę vs placebo) w I linii leczenia TNP w populacji ogólnej

Składowa kwestionariusza SF-36	Badanie PHIRST-1 (tadalafil vs placebo)			Badanie SUPER-1 (syldenafil vs placebo)					
	Publikacja	Zmiana punktacji w odniesieniu do wartości początkowych ^b	p ^b	Publikacja	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę (%)		Średnia zmian punktacji w odniesieniu do wartości początkowych [MD]		p
					SYL	PL	SYL	PL	
Funkcjonowanie fizyczne	Pepke-Zaba 2009	0,38	<0,01	Pepke-Zaba 2008	-	-	13,71	4,48	<0,001
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,		0,52	<0,01	Gilbert 2009	45	30	-	-	0,034
Dolegliwości bólowe		0,44	<0,01		-	-	-	-	-

Składowa kwestionariusza SF-36	Badanie PHIRST-1 (tadalafil vs placebo)			Badanie SUPER-1 (syldenafil vs placebo)					
	Publika cja	Zmiana punktacji w odniesieniu do wartości początkow ych ^b	p ^b	Publikacja	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę (%)		Średnia zmian punktacji w odniesieniu do wartości początkowych [MD]		p
					SYL	PL	SYL	PL	
Ogólne poczucie zdrowia		0,49	<0,01	Pepke-Zaba 2008	-	-	7,98	0,31	<0,001
Witalność		0,34	<0,01		-	-	11,69	5,50	<0,05
Funkcjonowanie społeczne		0,36	<0,001	Gilbert 2009	42	33	-	-	0,202
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych		0,15	-		-	39	39	-	-
Poczucie zdrowia psychicznego		0,27	-	-	-	-	-	-	-

^a populacja ogólna obejmowała w badaniu PHIRST-1 zarówno pacjentów stosujących wcześniej bozentan (przed włączeniem do badania PHIRST-1) oraz tych, którzy kontynuowali terapię bozentanem w trakcie badania PHIRST-1, w badaniu SUPER-1 pacjenci brali wyłącznie sildenafil; ^b wartości liczbowe zaczerpnięte z publikacji

Według publikacji Pepke-Zaba 2009, wyniki badania PHIRST-1 wskazują, że terapia tadalafillem wpływa na poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem. Największe różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu do grupy placebo raportowano w 6 z 8 aspektów uwzględnianych w skali SF-36. Dodatkowa analiza przeprowadzona w podgrupach pacjentów stosujących lub niestosujących bozentanu wskazywała na zbliżoną poprawę wskaźników jakości życia w obu grupach. Nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej zaobserwowanych różnic.

Według publikacji Pepke-Zaba 2008, wyniki badania SUPER-1 wskazują, że w przypadku podania sildenafilu (w dawkach 20mg, 40mg i 80 mg/3xdobę) względem grupy otrzymującej placebo raportowano istotne statystycznie ($p < 0,05$) różnice w średniej zmianie punktacji dla obszaru funkcjonowania fizycznego, ogólnego poczucia zdrowia oraz obszaru witalności po 12. tygodniu leczenia w odniesieniu do wartości początkowych. Dla pacjentów przyjmujących dawkę zarejestrowaną 20 mg/3x dobę raportowano istotnie statystyczne różnice dla obszarów funkcjonowania fizycznego i ogólnego poczucia zdrowia. Na podstawie publikacji Gilbert 2009 raportowano, że tylko w zakresie obszaru funkcjonowania fizycznego istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów leczonych sildenafilem w porównaniu z placebo uzyskał poprawę. W pozostałych przypadkach między analizowanymi grupami nie raportowano istotnych statystycznie różnic po 12 tygodniach leczenia.

Zmiany parametrów hemodynamicznych – wyniki badań PHIRST-1 (populacja ogólna) i SUPER-1

W badaniu PHIRST-1 (Galie 2009) wykazano, że terapia tadalafillem w dawce dobowej 40 mg ($n=18$) wiązała się ze zmniejszeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej ($p=0,01$) i oporu w naczyniach płucnych ($p=0,039$) oraz zwiększeniem pojemności minutowej serca ($p=0,028$) w porównaniu do stanu wyjściowego, natomiast nie zanotowano wpływu leku na zmiany średniego ciśnienia tętniczego krwi. Leczenie tadalafillem u chorych nieprzyjmujących wcześniej bozentanu w większym stopniu wpłynęło na poprawę analizowanych parametrów niż w przypadku pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej bozentan, brak jest jednak informacji o istotności statystycznej tej różnicy między subpopulacjami.

W badaniu SUPER-1 (Galie 2005) raportowano, że niezależnie od dawki sildenafilu osiągnięto istotne obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, którym podawano placebo (dla dawki 20 mg/ 3x dobę, $p=0,04$ – wartość skorygowana o placebo).

Zestawienie wyników badań PHIRST-2 i SUPER-2, dotyczących fazy rozszerzonej badań PHIRST-1 i SUPER-1.

Badanie PHIRST-2 jest pierwszym, długoterminowym badaniem klinicznym oceniającym bezpieczeństwo i utrzymanie się efektu klinicznego przy terapii tadalafillem w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (jest również pierwszym badaniem klinicznym oceniającym długoterminową efektywność podawania inhibitora PDE-5 w jego zarejestrowanej dawce).

Tabela 20. Wyniki dla badania PHIRST-2 leczenia tadalafillem 40 mg/1x dobę^b oraz dla badania SUPER-2 leczenia syldenafilem 20 mg, 40 mg i 80 mg/3x dobę⁹ w I rzucie leczenia TNP dla populacji ogólnej^a

Punkt końcowy			Badanie	Publikacja	Okres obs. [tyg]	Liczba pacj. (N)	Odsetek pacjentów (%)
Zmiana klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO	Poprawa ^c		PHIRST-2	Oudiz 2012	52 (+16) ^d	79	34
	Brak zmiany						59
	Pogorszenie						6
Kliniczne pogorszenie przebiegu TNP							22
Przeżycie całkowite							75 ^e
Zgon			SUPER-2	Rubin 2011	12	259 ^f	22,8
Wynik testu 6WMD względem wartości początkowej w obrębie odcinka	> 60 m	poprawa					29,2
		pogorszenie					6,9
	> 30 m < 60 m	poprawa					7,9
		pogorszenie					4,3
	> 0 m < 30 m	poprawa					8,7
		pogorszenie					6,5
Zmiana klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO	Poprawa	o 2 klasy czynnościowe					3,6
		o 1 klasę czynnościową					25,6
	Brak zmiany						31,0
	Pogorszenie	o 1 klasę czynnościową	5,4				

^a dla badania PHIRST-1: w tym pacjenci leczeni wcześniej bozentanem i kontynuujący tą terapię (53%); ^b w fazie wstępnej badania PHIRST 75 pacjentów przyjmowało placebo, 150 tadalafil w dawkach 2,5 – 20 mg/dobę, a 69 tadalafil w dawce 40 mg/dobę (z tym, że wyłączono pacjentów, którzy w fazie wstępnej brali tadalafil w dawce 40 mg, u których wystąpiło pogorszenie choroby); ^c o 1 klasę czynnościową; ^d okres obserwacji w fazie rozszerzonej to 52 tyg. natomiast wyniki podano w odniesieniu do *baseline* fazy wstępnej a więc po 68 tyg. obserwacji; ^e zakładając, że wszyscy pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału w leczeniu zmarli; ^f w analizie ocenianego punktu końcowego uwzględniono 18 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu o akronimie SUPER-1, a którzy nie zostali włączeni do badania o akronimie SUPER-2; ⁹ dawka 80 mg/3x dobę była dawką dobową docelową w badaniu SUPER-2, po 12 tygodniach odsetek pacjentów w zależności od otrzymywanej dawki przedstawiał się następująco: 20 mg -2%, 40 mg – 3%, 80 mg – 95%

Poprawa wydolności wysiłkowej względem wartości wyjściowej (6MWD) u pacjentów przyjmujących tadalafil 40mg/1x dobę zaobserwowana podczas fazy wstępnej badania PHIRST (PHIRST-1) wydaje się utrzymywać w fazie rozszerzonej badania (PHIRST-2). Natomiast u pacjentów przyjmujących w fazie rozszerzonej 40 mg/dobę tadalafilu, lecz otrzymujących wcześniej w fazie wstępnej niższe dawki tadalafilu (120 pacjentów ukończyło fazę rozszerzoną) lub placebo (62 pacjentów ukończyło fazę rozszerzoną), nie obserwowano poprawy na podobnym poziomie.

Po 68 tygodniach dla pacjentów przyjmujących tadalafil w dawce 40 mg/dobę, w tym 53% pacjentów kontynuowało przyjmowanie bozentanu (w fazie wstępnej pacjenci przez 16 tygodni przyjmowali placebo lub dawki 2,5 mg – 40 mg/1x dobę tadalafilu) zaobserwowano pogorszenie klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO w odniesieniu do wartości początkowej badania PHIRST dla 6% pacjentów, podczas gdy dla 34% zanotowano poprawę.

Wyniki fazy rozszerzonej badania dla tego punktu końcowego potwierdzają rezultaty raportowane po 16 tygodniach obserwacji w fazie wstępnej badania.

Przeżycie dla populacji ogólnej (n= 277, uwzględniono 18 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu o akronimie SUPER-1, a którzy nie zostali włączeni do badania o akronimie SUPER-2):

- po 1 roku terapii: % [95% CI]: 94 [91; 97];
- po 2 latach terapii: % [95% CI]: 88 [84; 92];
- po 3 latach terapii: % [95% CI]: 79 [74; 84].

Według AKL wnioskodawcy „Długoterminowa terapia płucnego nadciśnienia tętniczego oparta na syldenafilu jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Po 3 latach terapii u większości pacjentów (60%) uczestniczących w badaniu stwierdzono poprawę lub brak zmiany klasy czynnościowej według WHO, natomiast u 46% uczestników odnotowano poprawę bądź brak zmiany w wynikach 6-minutowego testu marszu. Zatem można

wnioskować, iż syldenafil jest lekiem zarówno skutecznym w terapii płucnego nadciśnienia tętniczego jak i cechującym się dobrym profilem bezpieczeństwa.”

Porównanie tadalafilu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w II rzucie leczenia TNP – brak badań klinicznych

Brak możliwości wnioskowania o efektywności klinicznej tadalafilu względem komparatorów (bozentan, iloprost, treprostynil) w II rzucie leczenia TNP.

Porównanie tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem do syldenafilu w skojarzeniu z iloprostem, oraz tadalafilu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w II rzucie leczenia TNP – brak badań klinicznych

Wnioskowanie o efektywności klinicznej tadalafilu w skojarzeniu z iloprostem względem komparatorów (syldenafil w skojarzeniu z iloprostem, bozentan, treprostynil) w terapii II rzutu jest aktualnie niemożliwe.

Porównanie tadalafilu do bozentanu, iloprostu lub treprostynilu w I linii leczenia TNP

Autorzy AKL wnioskodawcy, z powodu braku możliwości wykonania porównania tadalafilu z bozentanem, iloprostem lub treprostynilem w II linii leczenia, postanowili przeprowadzić porównanie pośrednie dla I rzutu leczenia. (brak badań bezpośrednio porównujących tadalafil z bozentanem, iloprostem lub treprostynilem w I rzucie leczenia). Porównanie z tymi komparatorami w I rzucie leczenia nie byłoby zgodne z wyborem komparatorów dla I rzutu leczenia. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność potencjalnych badań mogących posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego tadalafilu z bozentanem, iloprostem i treprostynilem w I linii leczenia, autorzy AKL wnioskodawcy odstąpili od tego, natomiast zestawili dane z porównań bezpośrednich komparatorów z placebo. Wyniki te nie zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

DODATKOWE INFORMACJE (na podstawie dowodów o niższej wiarygodności)

Porównanie bezpośrednie tadalafilu z aktywnym komparatorem w I rzucie leczenia – brak dowodów wysokiej jakości

Ghofrani 2004

Badanie to było pierwszą próbą kliniczną porównującą profil hemodynamiczny trzech różnych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5: syldenafilu (50 mg/dobę, n=19), wardenafilu (10 mg, n=7 lub 20 mg, n=9) lub tadalafilu (20 mg/dobę, n=9; 40 mg /dobę, n=9; 60 mg/dobę, n=8) w określonej grupie pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym m.in. w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO. Nie oceniano żadnych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej ani z zakresu bezpieczeństwa a jedynie zastępcze punkty końcowe (surogaty). Wykazano pewne różnice w odniesieniu do właściwości farmakokinetycznych analizowanych preparatów, m.in. najszybsze działanie naczyniorozszerzające obserwowano w przypadku podania wardenafilu, podczas gdy selektywność działania w obrębie krążenia płucnego raportowano tylko po podaniu tadalafilu oraz syldenafilu, ponadto wykazano selektywność tadalafilu po jednorazowej dawce 60 mg w obrębie krążenia płucnego.

Autorzy badania, jak również autorzy AKL wnioskodawcy, podkreślają brak możliwości przełożenia krótkotrwałych efektów hemodynamicznych na efekty istotne z klinicznego punktu widzenia, stąd też wnioskowanie na podstawie raportowanych wyników o wyższej skuteczności któregośkolwiek z analizowanych preparatów w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest bardzo ograniczone. Analitycy Agencji w pełni zgadzają się z autorami AKL wnioskodawcy. Wartość dowodową wyników badania Ghofrani 2004 uznano za niską.

Zastosowanie tadalafilu w terapii TNP – skuteczność praktyczna

Rustscheff 2011 – abstrakt konferencyjny

Otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego obejmowało 22 pacjentów z TNP o zróżnicowanej etiologii i postaci otrzymujących tadalafil 20mg/dobę lub tadalafil 40 mg/dobę podawane w jednej dawce co drugi dzień (a więc dawkowanie niezgodnie z ChPL).

Po 12 tygodniach stosowania tadalafilu wykazano klinicznie istotną skuteczność terapii w odniesieniu do redukcji ciśnienia komorowego oraz wzrostu wydolności wysiłkowej. Autorzy badania podkreślają co najmniej taką samą skuteczność tadalafilu jak syldenafilu. Podkreślany jest również fakt wystąpienia istotnej

poprawy w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. compliance) w przypadku stosowania tadalafilu w porównaniu z sildenafilem.

Affuso 2006

Opis przypadku dotyczący zastosowania 20 mg co drugi dzień tadalafilu (jako terapia uzupełniająca do bazowej) w leczeniu TNP u pacjentki (42 lata) z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa III według klasyfikacji WHO) po stosowaniu wcześniejszej terapii (furosemid 25 mg + spironolakton 50 mg 4 x na dobę), doustne antykoagulanty (warfaryna), nifedypina (30 mg/ 2x na dobę)).

Po 6 miesiącach stosowania tadalafilu wykazano istotną redukcję w szacowanym szczytowym tętniczym ciśnieniu płucnym, odczuwalną poprawę w zakresie klasy czynnościowej (do II według klasyfikacji WHO) w opinii pacjenta oraz poprawę w zakresie tolerancji wysiłkowej w teście wysiłkowym. Lek był dobrze tolerowany i w 6-miesięcznym okresie leczenia nie powodował odczuwalnych działań niepożądanych lub dekomensacji z obrzęku.

Neki 2007

Opis przypadku dotyczący zastosowania tadalafilu w leczeniu TNP u pacjenta (35 lat) z TNP i niedomykalnością trójdzielnej zastawki wykazaną w badaniu Dopplera. Pacjent przyjmował digoksynę, diuretyki, warfarynę oraz tadalafil 10 mg – 30 mg/dobę.

Po 5 miesiącach stosowania tadalafilu w dawce 10-30 mg/dobę (obok kointerwencji) wykazano istotną poprawę w przebiegu choroby na podstawie punktów końcowych istotnych klinicznie (poprawa w zakresie wydolności wysiłkowej), jak i zastępczych punktów końcowych (skurczowe ciśnienie krwi). Lek był dobrze tolerowany i w 5-miesięcznym okresie leczenia nie powodował odczuwalnych działań niepożądanych.

Katsuragi 2011

Opis przypadku dotyczący zastosowania tadalafilu w leczeniu TNP u pacjentki (76 lat) z hipowentylacyjnym zespołem otyłości, nadciśnieniem płucnym i niewydolnością prawo-komorową wykazaną w echokardiografii. Pacjentka otrzymywała tadalafil 40 mg/dobę (co najmniej miesiąc po wcześniejszej terapii: furosemid 40 mg/dobę, warfaryna 3 mg/dobę, amlodypina 5 mg/dobę, benidipine 8 mg/dobę, kandesartan 12 mg/dobę atrowastatyna 5 mg/dobę).

Po 3 miesiącach stosowania tadalafilu w dawce 40 mg/dobę wykazano poprawę w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (jednosekundowa natężona objętość wydechu, ciśnienie tętnicy płucnej, opór naczyń płucnych) stąd wnioskowanie o skuteczności klinicznej powinno być ograniczone.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie tadalafilu z sildenafilem w I linii leczenia TNP

Tabela 21. Zestawienie wyników porównania bezpośredniego tadalafilu (40 mg/1x dobę) względem placebo oraz sildenafilu (20 mg, 40 mg i 80 mg/3xdobę) w leczeniu I rzutu TNP – utrata chorych z badania według badania PHIRST oraz SUPER dla populacji ogólnej^f

Punkt końcowy	TADALAFIL						SYLDENAFIL						
	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacjentów (N)		Odsetek pacjentów (%)		Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacjentów (N)		Odsetek pacjentów (%)		
			TAD	PL	TAD	PL			SYL	PL	SYL	PL	
Utrata z badania ogółem	PHIRST-1	16	79	82	10,1	15,9	SUPER-1	12	71	70	2,88 ^{b,e}		
	PHIRST-2	52	294 ^c	nd ^a	18 ^b	nd ^a	SUPER-2	156	256 ^d	nd ^a	40	nd ^a	
Utrata z powodu	Zgonu	PHIRST-1	16	79	82	0	1,2	SUPER-1	12	71	70	1,44 ^{b,e,g}	
		PHIRST-2	52	294 ^c	nd ^a	3 ^b	nd ^a						
	Zdarzeń niepożądanych	PHIRST-1	16	79	82	8,7	14,6	-					
		PHIRST-2	52	294 ^c	nd ^a	5,8 ^b	nd ^a						
Rozpoczęcia	PHIRST-1	16	79	82	1,3	0							

Punkt końcowy	TADALAFIL						SYLDENAFIL					
	Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacjentów (N)		Odsetek pacjentów (%)		Badanie	Okres obs. [tyg]	Liczba pacjentów (N)		Odsetek pacjentów (%)	
			TAD	PL	TAD	PL			SYL	PL	SYL	PL
nowej terapii TNP	PHIRST-2	52	294 ^c	nd ^a	2,4 ^b	nd ^a						
Wycofania zgody na udział w badaniu												
Decyzji sponsora												
Lost to follow up												

^a w fazie rozszerzonej brak grupy kontrolnej przyjmującej placebo; ^b obliczono na podstawie danych AKL wnioskodawcy; ^c w fazie wstępnej badania (PHIRST-1) 75 pacjentów przyjmowało placebo, 150 tadalafil w dawkach 2,5 – 20 mg/dobę, a 69 kontynuowało terapię tadalafillem w dawce 40 mg/dobę; ^d liczebność populacji po 12 tygodniach terapii syldenafilem; ^e podano łącznie wynik dla wszystkich pacjentów; ^f populacja ogólna w badaniu PHIRST-1 i PHIRST-2: wszyscy pacjenci bez względu na fakt przyjmowania bozentanu, SUPER-1 i SUPER-2: wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu, w badaniach tych pacjenci nie mogli przyjmować bozentanu ^g w grupie pacjentów przyjmujących 20 mg/3xdobę syldenafilu zanotowano 1 zgon w grupie badanej i 1 zgon w grupie placebo

Porównanie pośrednie tadalafilu z aktywnym komparatorem (syldenafilem) poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu I linii TNP w populacji ITT

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego tadalafilu (40 mg/dobę) względem syldenafilu (20 mg/3x na dobę) poprzez wspólny komparator (placebo) w leczeniu I linii TNP dla populacji ITT^a – zdarzenia niepożądane według badania PHIRST-1 (Barst 2011) oraz SUPER-1 (Galie 2005)

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs. [tyg]	Interwencja	RR/PETO OR [95% CI] ^b	NNH [95% CI] ^b	p ^b
Ból głowy	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	4,67 [1,61; 14,38]	3,88 [1,44; 13,20]	<0,05
	SUPER-1	Galie 2005	12	Syldenafil vs placebo	1,20 [0,82; 1,78]		bd
Biegunka	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	5,00 [0,83; 31,57]	3,29 [0,29; 37,23]	>0,05
	SUPER-1	Galie 2005	12	Syldenafil vs placebo	1,52 [0,48; 4,85]		Bd
Ból pleców	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	1,50 [0,32; 7,22]	1,31 [0,19; 9,21]	>0,05
	SUPER-1	Galie 2005	12	Syldenafil vs placebo	1,14 [0,48; 2,72]		bd
Niestrawność	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	PETO OR=7,82 [0,79; 77,57]	PETO OR=4,09 [0,32; 52,19]	>0,05
	SUPER-1	Galie 2005	12	Syldenafil vs placebo	1,83 [0,68; 4,99]		bd
Zaczerwienienie twarzy	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	4,00 [0,64; 26,03]	1,69 [0,14; 20,85]	>0,05
	SUPER-1	Galie 2005	12	Syldenafil vs placebo	2,37 [0,70; 8,17]		Bd
Ból mięśni	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	6,00 [1,02; 37,12]	3,55 [0,29; 42,91]	< 0,05
	SUPER-1	Galie 2005	12	Syldenafil vs placebo	1,69 [0,46; 6,23]		bd

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs. [tyg]	Interwencja	RR/PETO OR [95% CI] ^b	NNH [95% CI] ^b	p ^b	
Ból kończyn	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	PETO OR=8,05 [1,09; 59,58]	10 [5; 129]	< 0,05	
	SUPER-1	Galie 2005	12	Sildenafil vs placebo	1,27 [0,55; 6,87]			PETO OR=6,26 [0,56; 69,88]
Krwawienia z nosa	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	0,50 [0,07; 3,68]	0,08 [0,00; 1,92]	Bd	> 0,05
	SUPER-1	Galie 2005	12	Sildenafil vs placebo	6,09 [1,00; 38,04]			

^a odniesiono się do grupy nieleczonej bozentanem; ^b wartości obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy

Na podstawie wyników porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie tadalafilu w dawce 40 mg/1x dobowo wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy w porównaniu do sildenafilu przymowanego w dawce 20 mg/3x na dobę (p<0,05). Z kolei częstość występowania biegunki, bólu pleców, mięśni, kończyn, niestrawności, zaczerwienienia twarzy i krwawień z nosa jest porównywalna (p>0,05).

Porównanie bezpośrednie tadalafilu z placebo oraz sildenafilu z placebo dla pozostałych punktów końcowych, dla których niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, w leczeniu I linii TNP w populacji ITT

Tabela 23. Zestawienie wyników badania tadalafil (40 mg/dobę) vs placebo (PHIRST-1) oraz wyników badania sildenafil (20 mg/3x na dobę) vs placebo (SUPER-1) w leczeniu I rzutu TNP dla populacji ITT^a – zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs. [tyg]	Interwencja	RR/PETO OR [95% CI] ^b	NNH [95% CI] ^b	p ^b
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane	PHIRST-1	Barst 2011	16	Tadalafil vs placebo	1,33 [1,12; 1,71]	5 [3; 11]	<0,05
Obrzęki obwodowe					1,00 [0,24; 4,12]	-	>0,05
Nudności					2,50 [0,60; 10,74]	-	>0,05
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej					6,00 [1,02; 37,12]	8 [4; 919]	<0,05
Duszności					1,50 [0,32; 7,22]	-	>0,05
Skurcz mięśni					1,00 [0,11; 9,37]	-	>0,05
Infekcje górnych dróg oddechowych					2,00 [0,45; 8,98]	-	>0,05
Zawroty głowy					1,00 [0,29; 1,65]	-	>0,05
Kaszel	SUPER-1	Galie 2005	12	Sildenafil vs placebo	1,27 [0,38; 4,22]	-	>0,05
Gorączka					2,03 [0,45; 9,28]	-	>0,05
Bezsenna					5,07 [0,81; 32,36]	-	>0,05
Objawy grypopodobne					2,03 [0,45; 9,28]	-	>0,05
Zaburzenia widzenia					-	-	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka					Peto OR=7,61 [0,47; 122,88]	-	>0,05

^a w badaniu PHIRST-1 odniesiono się do grupy nieleczonej bozentanem; ^b wartości obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy

Według badania PHIRST-1 podanie pacjentom nieleczonym bozentanem tadalafilu w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: co najmniej 1 działania niepożądanego oraz zapalenia jamy nosowo-gardłowej (p<0,05). W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi

grupami ($p > 0,05$). Dla porównania, wyniki otrzymane w populacji ogólnej (pacjenci, którzy brali bozentan przed włączeniem do badania oraz kontynuowali terapię bozentanem obok terapii tadalafillem w trakcie badania oraz pacjenci, którzy nie brali bozentanu przed włączeniem do badania i przyjmowali wyłącznie tadalafil w trakcie badania) wskazuje, że tadalafil istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia: bólu głowy, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, zatkanego nosa, zapalenia oskrzeli ($p < 0,05$).

Na podstawie badania SUPER-1 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podawaniem syldenafilu w dawce 20 mg/3xdobę a placebo w zakresie wszystkich działań niepożądanych, ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie raportowano zaburzeń widzenia.

Kontynuacja leczenia w ramach przedłużonych faz badań klinicznych (PHIRST-2 i SUPER-2)

Tabela 24. Zestawienie wyników dla tadalafilu (40 mg/dobę) oraz syldenafilu (20 mg (dawka zarejestrowana), 40 mg i 80 mg/3x na dobę) w leczeniu I linii TNP dla populacji ogólnej - zdarzenia niepożądane w dłuższym okresie obserwacji według badań PHIRST-2 oraz SUPER-2

Punkt końcowy	Badanie	Publikacja	Okres obs. [tyg]	interwencja	Liczba pacjentów (N)	Odsetek pacjentów (%)
Ból głowy	PHIRST-2	Oudiz 2012	68	Tadalafil	69	16 ^a
	SUPER-2	Rubin 2011	156	Sildenafil	259	16 ^{b,c} 56 ^{d,e}
Biegunka	PHIRST-2	Oudiz 2012	68	Tadalafil	69	16 ^a
	SUPER-2	Rubin 2011	156	Sildenafil	259	24 ^{d,e}
Ból pleców	PHIRST-2	Oudiz 2012	68	Tadalafil	69	10 ^a
	SUPER-2	Rubin 2011	156	Sildenafil	259	51 ^{d,e}
Obrzęki obwodowe	PHIRST-2	Oudiz 2012	68	Tadalafil	69	9 ^a
	SUPER-2	Rubin 2011	156	Sildenafil	259	25 ^{d,e}
Infekcje górnych dróg oddechowych	PHIRST-2	Oudiz 2012	68	Tadalafil	69	15 ^a
Zawroty głowy						4 ^a
Kołatanie serca						10 ^a
Zapalenie nosogardzieli						13 ^a
duszności	SUPER-2	Rubin 2011	156	Sildenafil	259	56 ^{d,e}
niestrawność	PHIRST-2	Oudiz 2012	68	Tadalafil	69	15 ^a
nudności	SUPER-2	Rubin 2011	156	Sildenafil	259	10 ^{b,c}
Niewyraźne widzenie						6 ^{b,c}
Ból brzucha						7 ^{b,c}
Ból górnej partii brzucha						5 ^{b,c}
Kaszel						5 ^{b,c}
Pogorszenie TNP						23 ^{d,e}
Ból stawów						23 ^{d,e}
Ból w klatce piersiowej						56 ^{d,e}
						56 ^{d,e}

^a zdarzenie wystąpiło u >10% pacjentów populacji ogólnej; ^b zdarzenie wystąpiło u co najmniej 5% populacji ogólnej; ^c zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem; ^d zdarzenia niezwiązane z zastosowanym leczeniem; ^e zdarzenie wystąpiło u co najmniej 20% populacji ogólnej

Wyniki badania PHIRST-2 potwierdzają wyniki randomizowanego badania klinicznego PHIRST-1, wskazując dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa tadalafilu również w długim okresie czasu (68 tygodni, tj. 16 tygodni w badaniu o akronimie PHIRST-1 + 52 tygodnie w badaniu o akronimie PHIRST-2). Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem syldenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa syldenafilem była więc dobrze tolerowana przez pacjentów.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcirca [ChPL Adcirca]

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg to: ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagle zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból kończyn.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001021/WC500032789.pdf

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczącego Adcirca [EPAR 2012]

„Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Adcirca (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: bóle głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, zapalenie nosa i gardła, w tym zablokowany nos lub katar i zablokowane zatoki, nudności (mdłości), niestrawność (zgaga), w tym ból brzucha, bóle mięśni, bóle pleców i bóle kończyn (rąk, dłoni, nóg i stóp). (...) Leku Adcirca nie wolno stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość (alergia) na tadalafil lub którykolwiek składnik leku. Leku nie wolno stosować u osób po przebytych w ciągu ostatnich 3 miesięcy ostrym zawale mięśnia sercowego (nagłym ataku serca) lub ze znacznym niedociśnieniem (niskim ciśnieniem krwi). Leku Adcirca nie wolno podawać w połączeniu z azotanami (leki stosowane w leczeniu dławicy piersiowej). Leku nie wolno także stosować u pacjentów, którzy kiedykolwiek doznali utraty widzenia z powodu zaburzenia zwanego przednią niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego (NAION), czyli zaburzenia przepływu krwi do nerwu w gałce ocznej.”

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Summary for the public/human/001021/WC500032786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001021/WC500032786.pdf)

Raport o działaniach niepożądanych FDA [FDA 2007]

FDA do końca 2007 roku otrzymała 30 zgłoszeń dotyczących przypadków nagłej utraty słuchu u pacjentów przyjmujących preparaty stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji i zawierające takie substancje czynne jak: syldenafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®) oraz wardenafil (Levitra®). Zaburzeniem słuchu towarzyszyły często takie działania niepożądane jak: szum w uszach oraz zawroty głowy. W większości przypadków, utrata lub osłabienie słuchu dotyczyły jednego ucha, a w jednej trzeciej przypadków raportowane zaburzenia słuchu miały charakter przejściowy.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109012.htm>

Raporty o działaniach niepożądanych Health Canada [Health Canada 2006]

Ostrzeżenie producentów preparatów Cialis® (tadalafil), Levitra® (wardenafil) oraz Viagra® (syldenafil) w porozumieniu z *Health Canada* w związku ze sporadycznymi raportami dotyczącymi zaburzeń wzroku u pacjentów stosujących ww. leki (bardzo niewielka liczba mężczyzn zgłaszała zaburzenia widzenia, a także rzadko – utraty wzroku dotyczącej jednego oka, brak jednak możliwości określenia czy raportowane zaburzenia widzenia miały bezpośredni związek ze stosowaniem ww. leków; w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia należy zaprzestać przyjmowania ww. preparatów i jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu wykonania badań okulistycznych; pacjenci, u których wystąpiły wcześniej zaburzenia wzroku na tle nietętnicznej, przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION; ang. *Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*) są bardziej narażeni na nawrót tego zaburzenia).

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2006/cialis_levitra_viagra_pc-pc-eng.pdf

W kryteriach wyłączenia z leczenia I rzutu w programie lekowym jest punkt dotyczący wykluczenia pacjentów z NAION (przyj. analityka).

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, oraz Thompson Micromedex®

Brak informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem tadalafilu u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO.

Prescrire 2012

Tadalafil może wywoływać zaburzenia widzenia, zwłaszcza powodując cyanopsję (widzenie na niebiesko). Jednocześnie tego typu zaburzenia zdają się występować rzadziej niż w przypadku syldenafilu.

<http://english.prescrire.org/en/DB7E14F7618E41FC9671B8813C073A43/Download.aspx>

Lareb 2009, Lee 2012

U pacjentów przyjmujących inhibitory fosfodiesterazy 5 (w tym tadalafil) odnotowano przypadki wystąpienia zatorowości płucnej.

http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/kwb_2009_2_phosp.pdf

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3492424/pdf/trd-73-231.pdf>

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Celem raportu wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu Adcirca (tadalafil) stosowanego w ramach programu lekowego u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. W terapii I rzutu zamierzano porównać tadalafil z syldenafilem. Dodatkowo w terapii II rzutu: tadalafil w skojarzeniu z iloprostem vs syldenafil w skojarzeniu z iloprostem (komparator podstawowy dla II rzutu) oraz monoterapia tadalafillem lub terapia skojarzona tadalafil+iloprost vs bozentan, iloprost lub treprostynil.

Nie odnaleziono badań RCT wysokiej jakości bezpośrednio porównujących tadalafil z syldenafilem w I rzucie leczenia. Wyniki jedyne odnalezionego badania dla tego porównania (**Ghofrani 2004**) dotyczą zmiany parametrów hemodynamicznych po jednorazowym podaniu tadalafilu, syldenafilu lub wardenafilu pacjentom z TNP. Zostały one przytoczone w niniejszej AWA jako dowód **niższej jakości**. Odnaleziono jedno badania wyższej jakości (**PHIRST-1**) porównujące tadalafil z placebo w I rzucie leczenia TNP.

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

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

Wyniki porównania pośredniego na podstawie badań PHIRST-1 i SUPER-1 **nie wykazały istotnych statystycznie różnic** dla stosowania 40 mg/1x dobę tadalafilu oraz syldenafilu w dawce 20 mg/3x na dobę **względem poprawy klasy czynnościowej NYHA** według klasyfikacji WHO ($RB_{95\%CI}=0,61 [0,17; 2,12]$, $p>0,05$). Dla pozostałych punktów końcowych **nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego**. Zestawienie wyników badań porównujących tadalafil vs placebo (PHIRST-1) i syldenafil vs placebo (SUPER-1) wskazuje, że **podawanie tadalafilu** u pacjentów nieleczonych bozentanem, **podobnie jak podanie syldenafilu**, wiąże się z **istotnie statystycznym zwiększeniem** wydolności wysiłkowej **w porównaniu z placebo** (tadalafil vs placebo: Średnia_{95%CI} [m]= 44,0 [20,0; 69,0], $p<0,01$; syldenafil vs placebo: Średnia_{99%CI} [m]= 45,0 [21,0; 70,0], $p<0,001$). Poza tym podanie **tadalafilu** wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym** ryzykiem wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ($RR_{95\%CI}=0,25 [0,06; 0,95]$, $NNT_{95\%CI}=7 [4; 166]$, $p<0,05$), natomiast **różnica** dla porównania **syldenafilu** z placebo **nie była istotna statystycznie** ($RR_{95\%CI}=0,43 [0,13; 1,48]$, $p>0,05$).

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

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

Wyniki i wnioski autorów opracowań wtórnych są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej AWA.

Skuteczność praktyczna

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

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (wydolność wysiłkowa, poprawa w zakresie klasy czynnościowej), jak również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. Lek był dobrze tolerowany, nie powodował znaczących działań niepożądanych. Należy jednak mieć na uwadze, że ocenę skuteczności praktycznej oparto na badaniach niskiej jakości (abstrakt konferencyjny i opisy przypadków), w których tadalafil

stosowany był również w dawkach i schematach niezgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Adcirca (dawka zarejestrowana: 40 mg/1x dobę).

Bezpieczeństwo stosowania

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

Podanie pacjentom nieleczonym bozentanem **tadalafilu** w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do **placebo** wiązało się z **istotnie statystycznie większym** ryzykiem wystąpienia: co najmniej 1 działania niepożądanego ($RR_{95\%CI}= 1,33$ [1,12; 1,71], $NNH_{95\%CI}=5$ [3; 11], $p<0,05$) oraz zapalenia jamy nosowo-gardłowej ($RR_{95\%CI}= 6,00$ [1,02; 37,12], $NNH_{95\%CI}=8$ [4; 919], $p<0,05$). W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p>0,05$). Dla porównania, wyniki otrzymane w populacji ogólnej (która oprócz pacjentów przyjmujących wyłącznie tadalafil i nieotrzymujących wcześniej bozentanu, obejmowała również pacjentów biorących bozentan przed włączeniem do badania i kontynuujących terapię bozentanem po dodaniu do niej tadalafilu) wskazuje, że tadalafil **istotnie statystycznie zwiększa** ryzyko wystąpienia: bólu głowy, niestrawności, zaczerwienienia twarzy, bólu mięśni, bólu kończyn, zatkanego nosa, zapalenia oskrzeli ($p<0,05$).

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

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

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

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy AE wnioskodawcy przeszukali następujące bazy danych i serwisy internetowe: **Cochrane Collaboration**, **EMBASE** łącznie z MEDLINE, **PubMed**, portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)* (ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 18 grudnia 2012 roku).

Zestawienie metodologii i wyników odszukanych publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Opublikowane analizy ekonomiczne

Publikacja	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Vega-Coca, M.D.	Hiszpania - analiza wpływu na budżet.	Średni roczny koszt stosowania: - tadalafilu, - sildenafilu, - bozentanu, - ambrisentanu.	Przegląd systematyczny badań klinicznych.	Brak różnic w efektywności stosowania ocenianych interwencji. Średni roczny koszt stosowania: - bozentanu: 30 987,07 EUR; - ambrisentanu: 26 861,93 EUR; - sildenafilu: 7 807,74 EUR; - tadalafilu: 6 865,65 EUR.
PBAC, 2011	Australia	Sildenafil vs. tadalafil	Przegląd systematyczny badań klinicznych; Analiza minimalizacji kosztów (CMA).	Tadalafil jest nie gorszy od sildenafilu jeśli chodzi o efektywność i bezpieczeństwo stosowania. Brak szczegółowych danych dotyczących kosztów farmakoterapii.

Publikacja	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
CADTH, 2010	Kanada	Dzienny średni koszt stosowania: - tadalafilu, - syldenafilu, - bozentanu, - ambrisentanu, - sitaxsentanu.	Przegląd systematyczny badań klinicznych; Zestawienie kosztów.	Średni dzienny koszt stosowania: - tadalafilu: 26 USD; - syldenafilu: 34 USD; - ambrisentanu: 121 USD, - sitaxsentanu 126 USD. - bozentanu: 130 USD,
SMC, 2012	Szkocja	Syldenafil vs. tadalafil	Przegląd systematyczny badań klinicznych; Analiza minimalizacji kosztów (CMA).	Porównywalna efektywność stosowania tadalafilu i syldenafilu. Roczny koszt stosowania: - tadalafilu: 6403 GBP - syldenafilu: 4544 GBP.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Celem AE wnioskodawcy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania tadalafilu w monoterapii w I i II rzucie lub w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ, nie zidentyfikowano kosztów ponoszonych przez pacjenta) w warunkach polskich.

Tabela 26. Zestawienie parametrów przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

Populacja	Dorośli pacjenci z idiopatycznym TNP , a także z TNP związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie czynnościowej wg WHO. Komentarz analityka AOTM: AE wnioskodawcy nie uwzględniła pacjentów z dziedzicznym TNP oraz TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przebiegu serca (grupy pacjentów uwzględnione w proponowanym projekcie programu lekowego).
Interwencja	Zastosowanie preparatu Adcirca (tadalafil) w ww. wskazaniu (w monoterapii w ramach I i II rzutu lub w terapii skojarzonej z iloprostem w ramach II rzutu).
Komparatory	I rzut: monoterapia tadalafillem porównywana była z monoterapią syldenafilem; II rzut: monoterapia tadalafillem porównywana była z monoterapią bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem, duoterapia tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem porównywana była z terapią skojarzoną syldenafilem z iloprostem. Dawkowanie poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli 27. Komentarz analityka AOTM: AE wnioskodawcy nie uwzględniła możliwości stosowania w II rzucie ambrisentanu, gdyż na czas składania analiz wnioskodawcy ambrisentan nie był refundowany (możliwość stosowania ambrisentanu w II rzucie pojawiła się w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2012 roku w sprawie wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 stycznia 2013 roku).
Efekty zdrowotne	Według autorów AE wnioskodawcy: „(...) nie uwzględniono efektów zastosowania porównywanych technologii medycznych, ze względu na wykazany w ramach przeprowadzonego (...) przeglądu systematycznego badań klinicznych brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych strategii leczenia (zmiana klasy czynnościowej wg WHO - przyp. analityka) lub brak możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej (test 6MWD, ryzyko wystąpienia pogorszenia przebiegu TNP, zmniejszenie uczucia duszności na podstawie zmian w skali Borg'a, ryzyko zgonu w okresie leczenia - przyp. analityka) uwzględnionych opcji terapeutycznych.” „Na podstawie braku istotnych statystycznie różnic w częstotliwości występowania większości działań niepożądanych, pomimo istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia bólów głowy oraz w związku z brakiem możliwości oceny stopnia nasilenia tych dolegliwości przyjęto brak istotnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa (...)”. „Ze względu na brak jakichkolwiek doniesień naukowych dotyczących oceny efektów klinicznych tadalafilu stosowanego w skojarzeniu z iloprostem oraz syldenafilu podawanego w skojarzeniu z iloprostem w leczeniu II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, niemożliwe jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej terapii skojarzonej w analizowanym wskazaniu”.

Użyteczność stanów zdrowia	Średnia wartość użyteczności – 0,46. Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli taką samą wartość użyteczności dla wszystkich porównywanych interwencji.
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów (CMA) oraz zestawienie kosztów i konsekwencji .
Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ) – pacjenci nie ponoszą kosztów związanych z terapią.
Horyzont czasowy	5 lat – mediana przeżycia całkowitego pacjentów z TNP w III klasie czynnościowej wg WHO w warunkach polskich. Punkt początkowy określono na 1 stycznia 2013 r.
Dyskontowanie	Koszty – 5%; Efekty zdrowotne – 3,5%.
Uwzględnione kategorie kosztów	Uwzględniono: koszty farmakoterapii, wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, diagnostyki . Jako koszty różnicujące przyjęto jedynie koszty farmakoterapii, pozostałe kategorie kosztów nie różnicowały poszczególnych terapii. Koszty wyznaczono opierając się na: Zarządzeniu Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z 18 grudnia 2012; Obwieszczeniu MZ z dnia 26 października 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków (...), oraz Informator o umowach na rok 2012 zawartych przez Wojewódzkie Oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami tytułem finansowania leczenia szpitalnego (www.aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?ROK=2006&OW=06). Koszt preparatu Adcirca (tadalafil) autorzy BIA otrzymali od zamawiającego: ██████████ (cena netto za opakowania 56 tabletek po 20mg).
Model	Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali eksplotencjalny model parametryczny (zaimplementowany w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel 2007) przeżycia całkowitego oparty na wartości średniego rocznego ryzyka zgonu wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. W modelowaniu uwzględniono tylko zgon jako następstwo rozpatrywanego stanu klinicznego przy pominięciu zmiany schematu leczenia w horyzoncie czasowym (pominięto zdarzenia kliniczne, które z powodu braku danych mogłyby obniżyć wiarygodność modelowania). Uwzględniono okres miareczkowania dawki bozentanu oraz dawkę początkową i podtrzymującą treprostynilu. Liczbę pacjento-dni terapii w danym okresie oszacowano na podstawie zależności odsetka żyjących pacjentów od czasu, wyrażonego jako liczba dni jakie upłynęły od punktu początkowego analizy.
Analiza wrażliwości	W celu weryfikacji stabilności wnioskowania z analizy podstawowej autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości testując wpływ zmiany parametrów obarczonych niepewnością na końcowy wynik analizy. Uwzględnione w ramach analizy wrażliwości parametry zaprezentowano w części „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”.

Tabela 27. Schemat dawkowania porównywanych interwencji

Schemat leczenia	Rzut leczenia	Dawkowanie
Monoterapia tadalafillem	I, II	40 mg raz na dobę
Monoterapia syldenafilem	I	60 mg na dobę (3 x 20 mg)
Duoterapia: tadalafil + iloprost	II	tadalafil: 40 mg raz na dobę iloprost: 7 ampułek na dobę
Duoterapia: syldenafil + iloprost	II	syldenafil: 60 mg na dobę (3 x 20 mg) iloprost: 7 ampułek na dobę
Monoterapia iloprostem	II	iloprost: 7,5 ampułki na dobę
Monoterapia bozentanem	II	dawka początkowa: 125 mg na dobę (2 x 62,5 mg) przez 4 tygodnie dawka podtrzymująca: 250 mg na dobę (2 x 125 mg)
Monoterapia treprostynilem	II	dawka początkowa: 1,25 ng/kg/minutę dawka podtrzymująca: 20,7 ng/kg/minutę

Ograniczenia według wnioskodawcy

Według autorów AE wnioskodawcy: „(...) jedynym ograniczeniem niniejszego opracowania jest brak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających ekwiwalentność kliniczną porównywanych opcji

terapeutycznych w chwili obecnej. Jednakże opierając się na dostępnych dowodach naukowych (wynikach porównania pośredniego (przez wspólny komparator jakim było placebo - przyp. analityka)) jedyną, racjonalną w chwili obecnej techniką analityczną dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji jest analiza minimalizacji kosztów oraz zestawienie kosztów.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	AE wnioskodawcy nie uwzględnia pacjentów z dziedzicznym TNP oraz TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcy wrodzonej wady przeciekowej serca (grupy pacjentów uwzględnione w proponowanym projekcie programu lekowego).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Patrz „Uwagi do zapisów Programu lekowego”.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) – nie zidentyfikowano kosztów ponoszonych przez pacjentów.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / ?	Przyjęty efekt zdrowotny dla I rzutu (monoterapia tadalafillem vs monoterapia sildenafillem) jest zgodny z wykazanym w AKL wnioskodawcy. Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania tadalafilu w II rzucie , oraz w skojarzeniu z iloprostem, lecz założono taką samą efektywność i profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Prawidłowo uzasadniono przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model obliczeniowy AE wnioskodawcy sporządzono w MS Excel 2007. Analitycy AOTM testowali model wprowadzając wartości zerowe, sprawdzając poprawność użytych formuł oraz powtarzalność wyników. **Nie odnaleziono żadnych błędów w strukturze modelu.** Wartości wprowadzone do modelu pokrywały się z danym prezentowanymi w AE wnioskodawcy (dane w AE wnioskodawcy były aktualne na czas składania AWA i odpowiadały danym z deklarowanych źródeł). Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę wrażliwości w celu sprawdzenia stabilności wnioskowania w zależności od niepewnych parametrów (sprawdzone parametry przedstawiono w części „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”).

Największym ograniczeniem, zgodnie z opisem autorów AE, **był brak wystarczającej ilości danych wysokiej jakości w stosunku do uzyskanych efektów zdrowotnych** (szczególnie w odniesieniu do terapii tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem – nie odnaleziono żadnych badań, brak również badań mogących służyć do porównania efektywności klinicznej monoterapii tadalafillem z monoterapią bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Ze względu na brak możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii tadalafillem oraz duoterapii tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem w odniesieniu do duoterapii sildenafilem w skojarzeniu z iloprostem oraz monoterapii bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem (II rzut) przeprowadzono zestawienie kosztów dla porównania monoterapii tadalafillem z: monoterapią bozentanem, iloprostem, treprostynilem oraz dla porównania duoterapii tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem z: sildenafilem w skojarzeniu z iloprostem, oraz monoterapii bozentanem, iloprostem i treprostynilem.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Monoterapia tadalafillem

Tabela 29. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w monoterapii w odniesieniu do wskazanych komparatorów w terapii TNP w horyzoncie 5 lat w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Wynik		tadalafil	Sildenafil	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Zdyskontowane efekty zdrowotne	LY	■	3,48	3,48	3,48	3,48
	QALY	■	1,60	1,60	1,60	1,60
	Różnica w liczbie QALY	■	■	■	■	■
Zdyskontowany koszt z perspektywy płatnika publicznego	Koszt farmakoterapii	■	101 793,27 PLN	455 012,48 PLN	589 425,88 PLN	1 790 484,41 PLN
	Koszt wizyt ambulatoryjnych	■	4 235,42 PLN	4 235,42 PLN	4 235,42 PLN	4 235,42 PLN
	Koszt hospitalizacji	■	3 573,64 PLN	3 573,64 PLN	3 573,64 PLN	3 573,64 PLN
	Koszt diagnostyki	■	19 059,40 PLN	19 059,40 PLN	19 059,40 PLN	19 059,40 PLN
	Koszt całkowity	■	128 661,73 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Różnica w koszcie całkowitym	■	■	■	■	■
Bezwzględne współczynniki kosztów-żyteczności	CER [PLN/LY]	■	36 972	138 472	177 096	522 228
	CUR [PLN/QALY]	■	80 414	301 176	385 184	1 135 846

Duoterapia tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem

Tabela 30. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu w duoterapii (w skojarzeniu z iloprostem) w odniesieniu do wskazanych komparatorów w terapii TNP w horyzoncie 5 lat w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Wynik		Tadalafil + iloprost	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Zdyskontowane efekty zdrowotne	LY	■	3,48	3,48	3,48	3,48
	QALY	■	1,60	1,60	1,60	1,60
	Różnica w liczbie QALY	■	■	■	■	■
Zdyskontowany koszt z perspektywy płatnika publicznego	Koszt farmakoterapii	■	101 793,27 PLN	455 012,48 PLN	589 425,88 PLN	1 790 484,41 PLN
	Koszt dodanego iloprostu	■	550 130,82 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
	Koszt wizyt ambulatoryjnych	■	4 235,42 PLN	4 235,42 PLN	4 235,42 PLN	4 235,42 PLN
	Koszt hospitalizacji	■	3 573,64 PLN	3 573,64 PLN	3 573,64 PLN	3 573,64 PLN
	Koszt diagnostyki	■	19 059,40 PLN	19 059,40 PLN	19 059,40 PLN	19 059,40 PLN
	Koszt całkowity	■	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Różnica w koszcie całkowitym	■	■	■	■	■
Bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności	CER [PLN/LY]	■	195 055	138 472	177 096	522 228
	CUR [PLN/QALY]	■	424 245	301 176	385 184	1 135 846

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Monoterapia tadalafillem

Tabela 31. Zestawienie cen progowych netto tadalafilu stosowanego w monoterapii

Wynik	Sildenafil	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Cena zbytu netto produktu Adcirca zgodna z § 5. ust. 2 pkt 4. lub § 5. ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012r.	■	■	■	■
Cena zbytu netto produktu Adcirca zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012r.	■			

Duoterapia tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem

Tabela 32. Zestawienie cen progowych netto tadalafilu stosowanego w duoterapii w skojarzeniu z iloprostem

Wynik	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Cena zbytu netto produktu Adcirca zgodna z § 5. ust. 2 pkt 4. lub § 5. ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012r.	■	■	■	■
Cena zbytu netto produktu Adcirca zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012r.	■			

^ Brak możliwości skompensowania dodatkowego kosztu wynikającego z zastosowania iloprostu; * Terapia iloprostem, będącym składnikiem duoterapii Adcirca+iloprost, przewyższa koszt stosowania bozentanu. W związku z powyższym nie jest możliwe określenie progowej ceny preparatu Adcirca' przy której koszt duoterapii Adcirca+iloprost będzie równy kosztowi terapii bozentanem.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Parametry oraz ich wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Parametr niepewny	Wartość analizy podstawowej	Zakres niepewności testowany w ramach analizy wrażliwości
Stopy dyskontowe	Efekty: 3,5%, Koszty: 5,0%	Efekty i koszty: 0% i 0%, 0% i 5%, 5% i 5%
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	Zmienna	z 2012 r. (7%); z 2013 r. (6%); z 2014 r. (5%).
Długość horyzontu czasowego	5 lat – mediana przeżycia całkowitego.	1 rok 40 lat
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji*	Wariant 1. - 0,460	Wariant 2. – 0,600 (Keogh et al. 2007, cytowane za Chen et al.)
		Wariant 3. – 0,610 (Olschewski et al., 2002, cytowane za Chen et al.)
		Wariant 4. – 0,310 (Highland et al., 2003, cytowane za Chen et al.)
		Wariant 5.** – 0,553 (Kirsch, 2000 (TTO, 2-letnie), cytowane za Chen et al.)
		Wariant 6.** – 0,509 (Kirsch, 2000 (TTO, 10-letnie), cytowane za Chen et al.)
		Wariant 7. – 0,507 (średnia ze wszystkich wariantów)
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji*	Wariant 1. - 0,460	Wariant 3. – 0,610 (Olschewski et al., 2002, cytowane za Chen et al.)
		Wariant 4. – 0,310 (Highland et al., 2003, cytowane za Chen et al.)
Masa ciała pacjenta	75 kg	40 kg 120 kg
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	7,5 amp./d	6 amp./d 9 amp./d
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	7 amp./d	6 amp./d 8 amp./d
Dawka podtrzymująca treprostynilu	20,7 ng/kg/min	15,6 ng/kg/min 25,8 ng/kg/min
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii	Uwzględnienie wszystkich kategorii kosztowych	Uwzględnienie tylko kosztu farmakoterapii
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	12%	11 – 13%

* - podano wartość średnią;

** - TTO – (ang. *time-trade-off*), metoda handlowania czasem.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci kosztów całkowitych

Parametr:		tadalafil	Tadalafil + iloprost	Sildenafil	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 0%				139 750,38 PLN	737 271,58 PLN	523 649,26 PLN	669 389,53 PLN	1 979 099,83 PLN
Stopy dyskontowe: efektów 0%, kosztów 5%				128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
Stopy dyskontowe: efektów 5%, kosztów 5%				128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
Wysokość marży hurtowej uwzględniona w AE	zmienna			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	z 2012 roku			130 328,21 PLN	689 465,37 PLN	489 350,37 PLN	625 943,99 PLN	1 847 083,24 PLN
	z 2013 roku			129 361,30 PLN	683 272,88 PLN	485 028,11 PLN	620 345,15 PLN	1 830 071,84 PLN
	z 2014 roku			128 394,39 PLN	677 080,39 PLN	480 705,84 PLN	614 746,31 PLN	1 813 060,45 PLN
Długość horyzontu czasowego	Mediana OS			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	1 rok			35 770,49 PLN	188 921,80 PLN	131 992,33 PLN	171 522,88 PLN	462 427,71 PLN
	40 lat			218 935,12 PLN	1 154 857,80 PLN	821 909,01 PLN	1 048 531,28 PLN	3 134 093,60 PLN
Źródło danych dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji	Wariant 1			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Wariant 2			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Wariant 3			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Wariant 4			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Wariant 5			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Wariant 6			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	Wariant 7			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
Jakość życia pacjenta z analizowanej populacji	dolna granica			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	górną granicą			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
Masa ciała pacjenta	dolna granica			128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	981 793,48 PLN

Parametr:		tadalafil	Tadalafil + iloprost	Sildenafil	Sildenafil + iloprost	Bozentan	Iloprost	Treprostynil
Masa ciała pacjenta	górną granicą	██████████	██████████	128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	2 891 643,52 PLN
Dawkowanie iloprostu w monoterapii	dolną granicą	██████████	██████████	128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	498 409,16 PLN	1 817 352,87 PLN
	górną granicą	██████████	██████████	128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	734 179,52 PLN	1 817 352,87 PLN
Dawkowanie iloprostu w duoterapii	dolną granicą	██████████	██████████	128 661,73 PLN	600 202,43 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
	górną granicą	██████████	██████████	128 661,73 PLN	757 382,67 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 817 352,87 PLN
Dawka podtrzymująca treprostynilu	dolną granicą	██████████	██████████	128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	1 384 264,70 PLN
	górną granicą	██████████	██████████	128 661,73 PLN	678 792,55 PLN	481 880,94 PLN	616 294,34 PLN	2 245 264,59 PLN
Pominięcie innych kategorii kosztu poza kosztem farmakoterapii		██████████	██████████	101 793,27 PLN	651 924,09 PLN	455 012,48 PLN	589 425,88 PLN	1 790 484,41 PLN
Roczna śmiertelność pacjentów z TNP	dolną granicą	██████████	██████████	147 398,41 PLN	777 595,63 PLN	552 446,88 PLN	706 001,39 PLN	2 090 580,60 PLN
	górną granicą	██████████	██████████	125 574,36 PLN	662 509,03 PLN	470 254,91 PLN	601 509,99 PLN	1 772 361,54 PLN

Analiza wrażliwości wykazuje **stabilność wnioskowania z analizy podstawowej**, jedynie przyjęcie:

- dawkowania iloprostu w monoterapii (wartość maksymalna) skutkuje pojawieniem się oszczędności w przypadku porównania stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem vs iloprost w monoterapii,
- dawkowania iloprostu w duoterapii (wartość minimalna) skutkuje pojawieniem się oszczędności w przypadku porównania stosowania tadalafilu w duoterapii z iloprostem vs iloprost w monoterapii.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem AE wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania tadalafilu w monoterapii w I i II rzucie lub w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu TNP (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ, nie zidentyfikowano kosztów ponoszonych przez pacjenta) w warunkach polskich.

Zastosowano **analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz zestawienie kosztów i konsekwencji**, analizę przeprowadzono w **5-letnim horyzoncie czasowym**. Uwzględniono **dyskontowanie** na poziomie **5% dla kosztów i 3,5% dla efektów** zdrowotnych. Porównywano następujące interwencje: I rzut: monoterapia tadalafillem porównywana była z monoterapią sildenafillem; II rzut: monoterapia tadalafillem porównywana była z monoterapią bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem, duoterapia tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem porównywana była z terapią skojarzoną sildenafillem z iloprostem. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: **koszty farmakoterapii, wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki**. Jako koszty różnicujące przyjęto jedynie koszty farmakoterapii, pozostałe kategorie kosztów nie różnicowały poszczególnych terapii. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili **jednokierunkowe analizy wrażliwości**, które **potwierdziły stabilność wnioskowania z analizy podstawowej**.

Głównym ograniczeniem, zgodnie z opisem autorów AE, **był brak wystarczającej ilości danych wysokiej jakości w stosunku do uzyskanych efektów zdrowotnych** (w szczególności w II rzucie). Dodatkowo AE wnioskodawcy nie uwzględnia pacjentów z dziedzicznym TNP oraz TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przebiekowej serca (grupy pacjentów uwzględnione w proponowanym projekcie programu lekowego).

Zastosowanie tadalafilu w **monoterapii** w analizowanej populacji wiąże się z wydatkami ze strony płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANO]. Interwencja ta generuje oszczędności w stosunku do stosowania: **syldenafilu** na poziomie [REDAKTOWANO], **bozentanu** - [REDAKTOWANO], **iloprostu** - [REDAKTOWANO], **treprostynilu** - [REDAKTOWANO] PLN. Powyższe wyniki odnoszą się do 5-letniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta.

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

Cena progowa zbytu netto produktu Adcirca zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012r.: **monoterapia** - [REDAKTOWANO], **duoterapia** w skojarzeniu z iloprostem - [REDAKTOWANO]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) była ocena konsekwencji finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adcirca (tadalafil) w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem” w porównaniu do sytuacji obecnej, w której tadalafil nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

Najważniejsze parametry przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

Populacja	Pacjenci powyżej 18. roku życia z idiopatycznym TNP , a także z TNP związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie czynnościowej wg WHO. Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych GUS oraz opinii eksperta klinicznego ([REDAKTOWANO]), wykorzystując model Markowa. Komentarz analityka AOTM: Autorzy BIA wnioskodawcy używają sformułowania „pacjenci powyżej 18 roku życia”, jednak w ankiecie do eksperta użyto sformułowania „pacjenci dorośli”, wydaje się więc, że wnioskowana populacja jest zgodna z zapisami programu lekowego pod względem wieku włączanych pacjentów, natomiast analiza nie uwzględnia dwóch postaci TNP ujętych w projekcie programu lekowego, tj. dziedzicznego TNP oraz TNP utrzymującego się lub rozwijającego się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przebiekowej serca
Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ) – pacjenci nie ponoszą kosztów związanych z terapią.
Horyzont czasowy	3 lata (początek horyzontu: styczeń 2013).
Scenariusze analizy	Scenariusz istniejący – brak finansowania tadalafilu ze środków publicznych; Scenariusz nowy – finansowanie tadalafilu ze środków publicznych.
Założenia odnośnie stosowania tadalafilu	I linia leczenia – monoterapia; II linia leczenia – monoterapia oraz duoterapia (w skojarzeniu z iloprostem).
Terapie zastępowane	Tadalafil w I rzucie leczenia zastępować będzie syldenafil , natomiast w II rzucie leczenia monoterapia zastępować będzie bozentan, iloprost oraz treprostynil, duoterapia tadalafillem (z iloprostem) zastępować będzie terapię skojarzoną syldenafilem z iloprostem.

Uwzględnione kategorie kosztów	Bezpośrednie koszty medyczne: koszty farmakoterapii, wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, diagnostyki. Jako koszty różnicujące przyjęto jedynie koszty farmakoterapii, pozostałe kategorie kosztów nie różnicowały poszczególnych terapii. Koszty wyznaczono opierając się na: Zarządzeniu Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z 18 grudnia 2012; Obwieszczeniu MZ z dnia 26 października 2012 w sprawie wykazu refundowanych leków (...). Koszt preparatu Adcirca (tadalafil) autorzy BIA otrzymali od zamawiającego: ████████ PLN (cena netto za opakowania 56 tabletek po 20mg).
Założenia odnośnie rynku leków*	Scenariusz istniejący: I rzut leczenia – syldenafil 100%; II rzut leczenia – syldenafil+iloprost 41,67%, treprostynil 41,67%, bozentan 10,42%, iloprost 6,25%. Scenariusz nowy: I rzut leczenia (% przejęcie rynku syldenafilu): rok 1 – 9,7% rok 2 – 26,5%; rok 3 – tadalafil 45,2%; II rzut leczenia (% przejęcia rynku bozentanu, iloprostu i treprostynilu – monoterapia): rok 1 – 1%; rok 2 – 2,5%; rok 3 – 5%; (% przejęcie rynku syldenafil+iloprost – duoterapia): rok 1 – 15%; rok 2 – 25%; rok 3 – 35%. Na podstawie informacji od eksperta klinicznego (██████████).
Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej	Lek dostępny bezpłatnie , w ramach programu lekowego. Utworzenie odrębnej grupy limitowej , gdzie tadalafil będzie wyznaczał podstawę limitu. Według autorów BIA wnioskodawcy: „Za utworzeniem osobnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Adcirca przemawia fakt, iż ma on nieco inne wskazania, ponadto w przypadku chorób rzadkich oraz ultraradkich finansowanie porównywanych preparatów we wspólnej grupie limitowej może ograniczyć dostępność jednego z nich. Dodatkowym potwierdzeniem słuszności utworzenia osobnej grupy limitowej jest przykład preparatów ambrisentanu i bozentanu (Tabela 1)
Analiza wrażliwości	scenariusz minimalny - uwzględniający wartości dolnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (wielkości populacji docelowej); scenariusz maksymalny - uwzględniający wartości górnych granic zakresu niepewności parametrów dotyczących epidemiologii schorzenia (wielkości populacji docelowej); Dodatkowo autorzy BIA wnioskodawcy sprawdzali wpływ zmiany parametrów niepewnych na zmianę wnioskowania z analizy (m. in. śr. masa ciała, dawkowanie iloprostu, dawkowanie treprostynilu). Oprócz tego testowano następujące warianty: <ul style="list-style-type: none"> • tadalafil jako „terapia inicjująca” w leczeniu I rzutu; • wspólna grupa limitowa dla tadalafilu i syldenafilu; • uwzględnienie tylko kosztów farmakoterapii.

* - bozentan w ramach obowiązującego PL („Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”) może być stosowany w I rzucie jedynie u pacjentów z TNP związanym z wrodzonymi wadami serca / zespołem Eisenmengera (populacja niezgodna z wnioskowanym wskazaniem).

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń BIA.

Ograniczenia według analityków AOTM

Przy szacowaniu populacji docelowej oraz ustalaniu założeń dotyczących rynku leków w rozpatrywanym wskazaniu oparto się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, co może stanowić ograniczenie wiarygodności BIA wnioskodawcy. Z powodu braku szczegółowych danych NFZ trudno jednoznacznie ocenić wiarygodność założeń przyjętych przez autorów BIA wnioskodawcy.

Nie uwzględniono populacji pacjentów z dziedzicznym TNP oraz pacjentów z TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca (grupy pacjentów uwzględnione w projekcie programu lekowego).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wyliczenia opierają się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, jednakże założenia zostały dobrze uzasadnione. Trudno jednoznacznie porównać je z danymi udostępnionymi przez NFZ (pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0481/W/33910/ALA z dnia 20.12.2012 r.; patrz tabele 37 i 38). BIA wnioskodawcy nie uwzględniła pacjentów z dziedzicznym TNP oraz TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca (pacjenci uwzględnieni w ramach projektu programu lekowego), trudno jednak określić jak przyjęcie takiego założenia wpłynie w wielkość szacowanej populacji.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Ceny, limity i poziomy odpłatności leków są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku (zgodne również ze stanem na dzień złożenia AWA). Po dacie złożenia wniosku refundacyjnego nastąpiła zmiana w zapisach PL „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” w II rzucie leczenia pojawiła się możliwość stosowania ambrisentanu (Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2012 roku w sprawie wykazu refundowanych leków (...) na dzień 1 stycznia 2013 roku). Autorzy BIA wnioskodawcy nie uwzględnili tego leku w wyliczeniach.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy oparte są na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, co może obniżyć wiarygodność analizy
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Trudno jednoznacznie zweryfikować założenia pod względem zgodności z danymi udostępnionymi przez NFZ (pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0481/W/33910/ALA z dnia 20.12.2012 r.; patrz tabela 37 i 38).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
refundacji?		
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

Poniższe tabele przedstawiają zestawienie danych uzyskanych od NFZ (pismo znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0481/W/33910/ALA z dnia 20.12.2012 r.) z wartościami przyjętymi przez autorów BIA wnioskodawcy.

Tabela 37. Wielkość populacji wg danych NFZ oraz przyjęta przez autorów BIA wnioskodawcy

Dane NFZ*	2010	2011	2012 styczeń-lipiec	2012 lipiec-wrzesień
ICD-10 I.27 + I.27.0	566	675	615	479
ICD-10 I.27.0	384	479	443	389
Dane z BIA wnioskodawcy	1 rok analizy	2 rok analizy	3 rok analizy	
Scenariusz najbardziej prawdopodobny	243	260	273	

* - dane na podstawie ilości zrefundowanych, substancji czynnych (syldenafil, iloprost, bozentan, treprostynil).

Tabela 38. Procentowy udział w rynku poszczególnych substancji czynnych stosowanych w terapii TNP

Substancja czynna	Dane NFZ*	Substancja czynna	Dane z BIA wnioskodawcy
Syldenafil	38%	Syldenafil	52%
iloprost	17%	Syldenafil + iloprost	20%
		Iloprost	3%
bozentan	28%	Bozentan (II rzut)**	5%
treprostynil	17%	Treprostynil	20%

* - dane na podstawie ilości zrefundowanych substancji czynnych (syldenafil, iloprost, bozentan, treprostynil);

** -wg autorów BIA wnioskodawcy bozentan w I rzucie stosowany jest tylko w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wadami serca/ zespołem Eisenmengera, w związku z tym uwzględniono bozentan w II rzucie terapii.

Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględniają jedynie pacjentów z idiopatycznym TNP, a także z TNP związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie czynnościowej wg WHO, dodatkowo stosowanie bozentanu ograniczone jest jedynie do II linii leczenia (leczenie bozentanem w I linii dotyczy pacjentów niekwalifikujących się do proponowanego programu lekowego dla tadalafilu, z tego powodu nie uwzględniono tej populacji w szacunkach). Dane NFZ odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 I.27 (inne zespoły sercowo-płucne) oraz I.27.0 (pierwotne nadciśnienie płucne) bez wyszczególnienia klasy czynnościowej wg WHO, brak również informacji na temat stosowania leków w poszczególnych liniach leczenia. Z tego powodu trudno jednoznacznie zweryfikować założenia autorów BIA wnioskodawcy pod względem zgodności z danymi udostępnionymi przez NFZ.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów*
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	480**
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 243 Rok 2: 260 Rok 3: 273
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 19 Rok 2: 50 Rok 3: 86

* - liczba pacjentów żyjących w środkowym punkcie roku (średnia liczba pacjentów żyjących na początku i pod koniec roku);

** - uwzględnia pacjentów w II i III klasie czynnościowej wg WHO (PL dopuszcza jedynie pacjentów w III klasie);

Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają stosowanie tadalafilu w I linii leczenia w monoterapii obok syldenafilu i w II linii leczenia w terapii skojarzonej z iloprostem oraz w monoterapii. Uwzględniono najbardziej prawdopodobny scenariusz odnośnie wielkości populacji.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz najbardziej prawdopodobny, istniejący, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]	Rok 3 [PLN]
Koszty farmakoterapii ogółem	30 794 318	34 007 705	36 515 948
tadalafil	0	0	0
syldenafil	3 977 563	4 356 166	4 653 550
iloprost	6 835 843	7 510 197	8 042 961
bozenatan	1 220 994	1 342 269	1 437 955
treprostynil	18 759 919	20 799 074	22 381 482
Koszty wizyt ambulatoryjnych	242 201	268 016	286 512
Koszty hospitalizacji	204 357	226 139	241 744
Koszty diagnostyki	1 363 352	1 460 723	1 535 189
ŁĄCZNIE	32 604 229	35 962 584	38 579 393

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz najbardziej prawdopodobny, nowy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]	Rok 3 [PLN]
Koszty farmakoterapii ogółem	████████	████████	████████
tadalafil	████████	████████	████████
syldenafil	3 641 156	3 369 673	2 773 347
iloprost	6 829 082	7 491 628	8 003 188
bozenatan	1 212 272	1 318 299	1 386 600
treprostynil	18 625 920	20 427 662	21 582 144

Kategoria kosztów	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]	Rok 3 [PLN]
Koszty wizyt ambulatoryjnych	242 201	268 016	286 512
Koszty hospitalizacji	204 357	226 139	241 744
Koszty diagnostyki	1 363 352	1 460 723	1 535 189
ŁĄCZNIE			

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – scenariusz najbardziej prawdopodobny, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]	Rok 3 [PLN]
Koszty farmakoterapii ogółem			
tadalafil			
syldenafil	-336 407	-986 492	-1 880 203
iloprost	-6 761	-18 569	-39 773
bozenatan	-8 721	-23 969	-51 356
treprostynil	-133 999	-371 412	-799 339
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0
Koszty hospitalizacji	0	0	0
Koszty diagnostyki	0	0	0
ŁĄCZNIE			

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – scenariusze skrajne, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]	Rok 3 [PLN]
Wariant minimalny			
Liczebność populacji stosującej tadalafil	7	18	31
Koszty farmakoterapii ogółem			
tadalafil			
syldenafil	-135 698	-362 981	-661 996
iloprost	-3 095	-8 005	-16 333
bozenatan	-3 996	-10 339	-21 099
treprostynil	-62 128	-161 551	-330 291
Koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz diagnostyki	0	0	0
ŁĄCZNIE			
Wariant maksymalny			
Liczebność populacji stosującej tadalafil	39	99	177
Koszty farmakoterapii ogółem			
tadalafil			
syldenafil	-616 630	-1 950 984	-3 866 064
iloprost	-11 115	-32 253	-72 270
bozenatan	-14 327	-41 608	-93 282
treprostynil	-217 579	-639 634	-1 444 470
Koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji oraz diagnostyki	0	0	0
ŁĄCZNIE			

Jednokierunkowe analizy wrażliwości testujące niepewne parametry przyjęte w analizie wnioskodawcy (waga pacjenta, dawkowanie iloprostu, dawkowanie treprostynilu) nie wykazały przesłanek do zmiany

wnioskowania w stosunku do wariantu najbardziej prawdopodobnego (wprowadzenie refundacji tadalafilu w każdym przypadku generowało oszczędności) i wykazały stabilność wnioskowania w odniesieniu do niepewnych parametrów. Również w wyniku analizy wariantów:

- wspólna grupa limitowa dla tadalafilu oraz syldenafilu,
- tadalafil jako terapia inicjująca w I linii leczenia (100% nowo włączonych pacjentów przyjmuje tadalafil),

nie zaobserwowano przesłanek do zmiany wnioskowania w odniesieniu do wariantu najbardziej prawdopodobnego. Poniższa tabela przedstawia wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości BIA wnioskodawcy, perspektywa NFZ

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość z analizy podstawowej	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]	Rok 3 [PLN]
Wspólna grupa limitowa Revatio Adcirca; Adcirca wyznacza limit.	Nowa grupa limitowa dla tadalafilu	████████	████████	████████
Wspólna grupa limitowa Revatio Adcirca; Revatio wyznacza limit.	Nowa grupa limitowa dla tadalafilu	████████	████████	████████
Waga pacjenta – min. (45 kg)	75 kg	████████	████████	████████
Waga pacjenta – max. (120 kg)	75 kg	████████	████████	████████
Dawka podtrzymująca treprostynilu – min. (15,6 ng/kg/min)	20,7 ng/kg/min	████████	████████	████████
Dawka podtrzymująca treprostynilu – max. (25,8 ng/kg/min)	20,7 ng/kg/min	████████	████████	████████
Dawka iloprostu w monoterapii – min. (6,0 amp/d)	7,5 amp/d	████████	████████	████████
Dawka iloprostu w monoterapii – max. (9,0 amp/d)	7,5 amp/d	████████	████████	████████
Dawka iloprostu w duoterapii – min. (6,0 amp/d)	7,0 amp/d	████████	████████	████████
Dawka iloprostu w duo terapii – max. (8,0 amp/d)	7,0 amp/d	████████	████████	████████
Tadalafil jako terapia inicjująca w I linii leczenia.	Tadalafil stosowany obok syldenafilu w I linii leczenia.	████████	████████	████████

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy była ocena konsekwencji finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adcirca (tadalafil) w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem” w porównaniu do sytuacji obecnej, w której tadalafil nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z **idiopatycznym TNP**, a także z **TNP związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie** czynnościowej wg WHO. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Tadalafil w I linii stosowany będzie w monoterapii natomiast w II linii leczenia w monoterapii oraz terapii skojarzonej z iloprestem. Rozważano dwa scenariusze:

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

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

Autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że tadalafil będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta (stosowanie w ramach programu lekowego), utworzy odrębną grupę limitową i będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Jako koszty różnicujące uznano koszty farmakoterapii (pozostałe koszty uwzględnione w analizie nie były różnicujące). Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania w odniesieniu do parametrów niepewnych przyjętych w BIA.

Przy szacowaniu populacji docelowej oraz założeń dotyczących rynku leków w rozpatrywanym wskazaniu oparto się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, co może stanowić ograniczenie wiarygodności BIA wnioskodawcy. Ponadto nie uwzględniono populacji pacjentów z dziedzicznym TNP oraz pacjentów z TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca (grupy pacjentów uwzględnione w projekcie programu lekowego). Ze względu na brak szczegółowych danych trudno jednoznacznie porównać założenia autorów BIA wnioskodawcy z danymi udostępnionymi przez NFZ.

Inkrementalne oszczędności związane z wprowadzeniem refundacji tadalafilu w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (**NFZ**) odpowiednio w latach **2013, 2014 i 2015** na [REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków

Proponowany program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD-10 I27; I27.0)” jest kolejnym programem lekowym dotyczącym leczenia TNP. Obecnie obowiązujący program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.12.2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (http://dziennikmz.gov.pl/DUM_MZ/2012/103/akt.pdf), obejmuje:

1. leczenie TNP u dorosłych w podziale na:
 - leczenie I rzutu (substancje czynne: syldenafil; bosentan) oraz
 - leczenie II rzutu (substancje czynne: bosentan, iloprost, treprostynil, terapia skojarzona: iloprost+syldenafil, ambrisentan).
2. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja:
 - leczenie dzieci (substancja czynna: bosentan);
 - kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci.

Wnioskowany program lekowy przewiduje leczenie TNP tadalafillem u dorosłych w I i II rzucie leczenia. Opisano jedynie dawkowanie dla substancji czynnej tadalafil, co wydaje się wskazywać na monoterapię, mimo, że w programie nie określono czy lek ma być stosowany w monoterapii czy w terapii skojarzonej. Według autorów analizy problemu decyzyjnego [APD] tadalafil ma być stosowany w monoterapii w I i II rzucie leczenia oraz w skojarzeniu z iloprestem w II linii leczenia. Według wniosku refundacyjnego tadalafil może stanowić racjonalną alternatywę dla syldenafilu. Obecnie obowiązujący program lekowy przewiduje

monoterapię syldenafilem w I linii leczenia oraz terapię skojarzoną syldenafil+iloprost w II linii leczenia. Również w kryteriach włączenia badań do analizy głównej AKL wnioskodawcy uwzględniono monoterapię tadalafillem dla I i II linii leczenia (odnaleziono jedno badanie RCT) oraz terapię skojarzoną tadalafil + iloprost dla II linii leczenia (nie odnaleziono badań). W związku z tym zasadne wydaje się doprecyzowanie zapisów proponowanego programu lekowego odnośnie możliwości stosowania tadalafilu w terapii skojarzonej w II linii leczenia.

Należy jednak zwrócić uwagę, że choć terapia skojarzona w II rzucie leczenia TNP jest rekomendowana w wytycznych praktyki klinicznej (Tabela 8), dowody naukowe dostępne są jedynie dla części schematów (Johnson 2012) i brak jest badań potwierdzających skuteczność terapii skojarzonej tadalafil + iloprost.

Zasadne wydaje połączenie programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD 10 I27; I27.0)” z obowiązującym już programem: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, obejmującym pozostałe leki finansowane w TNP, w tym syldenafil. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów. Najważniejsze różnice wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące tadalafilu i syldenafilu

Projekt programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD-10 I27; I27.0)”	Obowiązujący program: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)” (zapisy dotyczące syldenafilu)
W I i II rzucie leczenia zapisy programu odnoszą się tylko do dawkowania tadalafilu, co wskazuje na monoterapię	Leczenie I rzutu: sildanafil (monoterapia) Leczenie II rzutu: terapia skojarzona iloprost + syldenafil
„Świadczeniobiorca jest kwalifikowany do rozpoczęcia udziału w programie (...) przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego”	Brak zapisów o Zespole Koordynacyjnym
W kryteriach kwalifikacji do leczenia tadalafillem wśród czterech wymienionych postaci TNP znalazło się „tętnicze nadciśnienie płucne utrzymujące się lub rozwijające się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca”	W kryteriach kwalifikacji do leczenia syldenafilem wymieniono jedynie trzy postacie TNP (pokrywające się z zapisami programu dla tadalafilu), brak czwartej postaci wymienionej w programie dla tadalafilu <i>[patrz kolumna po lewej]</i>
Tylko III klasa czynnościowa wg WHO w kryteriach kwalifikacji do leczenia I i II rzutu: „Do leczenia I rzutu tadalafillem kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie cztery następujące kryteria: (...) 2) III klasa czynnościowa wg WHO (...); „Do leczenia II rzutu (...) kwalifikują się świadczeniobiorcy z TNP spełniający kryteria kwalifikacji świadczenioborców do leczenie I rzutu tadalafillem (...) oraz co najmniej jedno z poniższych kryteriów: 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu (...); 2) dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu w przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy”.	Leczenie I rzutu: III klasa czynnościowa wg WHO, leczenie II rzutu: III i IV klasa czynnościowa wg WHO, „do leczenia II rzutu (...) iloprestem wraz z syldenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym nadciśnieniem płucnym: 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby” Brak zapisów o możliwości powrotu do terapii I rzutu

Uwagi ekspertów

[zgłoszono konflikt interesów]

„Uwagi ogólne – dotyczy także innych leków stosowanych w programie tętniczego nadciśnienia płucnego:

a. wg zaleceń towarzystw naukowych leczenie powinno być włączane już od klasy czynnościowej II wg WHO. Pojawienie się objawów w klasie II świadczy o dużym zaawansowaniu choroby i wynika z zajęcia procesem ok. 70% łożyska płucnego i niewydolności prawokomorowej. Czekanie na klasę czynnościową III wg WHO jest nieetyczne i skraca życie chorym.

b. Zespół Koordynacyjny do spraw Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego powinien opiniować przypadki wątpliwe, a nie zatwierdzać włączenie do programu każdego pacjenta; takie postępowanie niepotrzebnie i niebezpiecznie dla pacjenta wydłuży okres od rozpoznania do leczenia.

c. wg zaleceń towarzystw naukowych wszyscy pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym powinni być leczeni lekami swoistymi; program terapeutyczny dyskryminuje pacjentów z innymi niż przedstawionymi w nim postaciami nadciśnienia płucnego, np. pacjentów z nadciśnieniem płucnym wywołanym przez leki lub toksyny, w przebiegu zakażenia HIV, nadciśnienia wrotnego, schistosomatozy, przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej oraz z przetrwałym nadciśnieniem płucnym noworodków.

„Uważam, iż należy rozważyć leczenie tadalafillem pacjentów już od II klasy czynnościowej WHO jak również rozważyć leczenie tym lekiem chorych z zespołem Eisenmengera jako terapię I rzutu (alternatywa dla bosentanu).”

[zgłoszono
konflikt interesów]

1. Włączenie pacjentów w II klasie czynnościowej NYHA/WHO do leczenia finansowanego w PL.
2. Rozważenie rozszerzenia możliwości stworzenia dodatkowych możliwości terapii skojarzonej oraz alternatywy do bosentanu w terapii pacjentów z z. Eisenmengera.
3. Bardzo pozytywnie oceniam zapis o powołaniu Zespołu Koordynującego i jego roli w kwalifikacji pacjentów do programu.
4. Przedstawiony projekt programu lekowego Leczenie TNP tadalafillem nie obejmuje innych leków dotychczas stosowanych w programie – ostateczna opinia powinna być wydana po zespoleniu proponowanych zapisów dotyczących tadalafilu z dotychczas obowiązującymi.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Autorzy AW wnioskodawcy wykazali w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) oszczędności związane z pozytywną decyzją odnośnie refundacji produktu leczniczego Adcirca (tadalafil), w związku z czym nie jest wymagane przedstawianie analizy racjonalizacyjnej (zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c tiret 4 Ustawy o refundacji).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Europa 2009 [polskie tłumaczenie: Kardiologia Polska 2009, 67:11 (supl. 7)]</p>	<p>Diagnoza i leczenie nadciśnienia płucnego</p>	<p>Algorytm terapeutyczny oparty na dowodach naukowych</p>	<p>Zalecenia: Eksperti europejscy rekomendują stosowanie tadalafilu w leczeniu początkowym pacjentów z TNP bez wazoreaktywności (ujemny ostry test wazoreaktywności) klasy II, III i IV wg klasyfikacji WHO (WHO-FC II, WHO-FC III, WHO-FC IV). W przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej zaleca się sekwencyjne leczenie skojarzone (jednoczesne stosowanie leków więcej niż jednej klasy: leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów). „Leczenie skojarzone powinno dotyczyć, jeśli to tylko możliwe, wyłącznie chorych leczonych w ramach badań klinicznych lub rejestrów.”</p> <p>Uzasadnienie: „Tadalafil jest podawanym raz dziennie wybiórczym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5, zarejestrowanym obecnie do leczenia zaburzeń wzrodu. W RCT (PHIRST) przeprowadzonym u 406 chorych z TNP (ok. połowa przyjmowała równolegle bosentan) leczonych tadalafillem w dawce 5, 10, 20 lub 40 mg raz dziennie stwierdzono korzystny wpływ na wydolność fizyczną, objawy, hemodynamikę i czas do pogorszenia klinicznego, gdy podawano dawkę najwyższą [Galie` 2009]. Wykazano także trwałość efektu leczniczego. Profil działań niepożądanych był podobny do sildenafilu.” „W badaniu PHIRST [Galie` 2009] skojarzenie tadalafilu i bosentanu spowodowało poprawę wydolności fizycznej o granicznej istotności statystycznej (analiza podgrup). Wykazano interakcję farmakokinetyczną obu tych związków.” „Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków, BAS i przeszczepienia płuc w TNP (grupa 1.) zgodnie z klasą czynnościową WHO-FC: tadalafil: WHO-FC II: I–B, WHO-FC III: I–B, WHO-FC IV: IIa–C.” „Istnieją dane wskazujące na korzystny wpływ inhibitorów fosfodiesterazy 5 – sildenafilu [Palazzini 2007] i tadalafilu [Mukhopadhyay 2006], na wyniki czynnościowe i hemodynamiczne u chorych z TNP w przebiegu CHD i zespołem Eisenmenger’a.” „Termin „leczenie skojarzone” oznacza jednoczesne stosowanie więcej niż jednej klasy leków swoistych dla TNP, np. leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów i nowych substancji. Leczenie skojarzone stało się standardem postępowania w wielu ośrodkach leczących TNP, chociaż nie zbadano jeszcze wszechstronnie jego odległego bezpieczeństwa i skuteczności. Liczne opracowania grup chorych sugerują, że rozmaite schematy leczenia skojarzonego są zapewne bezpieczne i skuteczne.” „Badania RCT dostarczają dodatkowych danych dotyczących skojarzenia ERA i inhibitorów fosfodiesterazy 5 (...).W badaniu PHIRS skojarzenie tadalafilu i bosentanu spowodowało poprawę wydolności fizycznej o granicznej istotności statystycznej (analiza podgrup). Wykazano interakcję farmakokinetyczną obu tych związków.” „Jest wiele otwartych zagadnień dotyczących leczenia skojarzonego, m.in. dobór leków, optymalny czas ich podawania [skojarzenie leków stosowane od początku (u chorych uprzednio nieleczonych) czy też podawanie sekwencyjne (zależnie od reakcji na pierwszy lek)], zamiana leków i właściwy moment podania obu leków. Leczenie skojarzone powinno dotyczyć, jeśli to tylko możliwe, wyłącznie chorych leczonych w ramach badań klinicznych lub rejestrów. Leczenie skojarzone lekami zarejestrowanymi do terapii TNP zaleca się u chorych niereagujących odpowiednio na monoterapię, jednak należy je rozpoczynać tylko w ośrodkach eksperckich. Czy odpowiedź na monoterapię jest dostateczna, czy też nie, można zdecydować tylko w indywidualnych przypadkach. Oceny takiej dokonuje się u konkretnego chorego, który pomimo monoterapii i optymalnego postępowania uzupełniającego wykazuje niedostateczną odpowiedź kliniczną.” http://www.ptkt.pl/getFile.php?fld=38 http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Prescrire 2010, Francja	Tadalafil (Adcirca)	Wytyczne oparte na dowodach naukowych	<p><u>Zalecenia:</u> W przypadku TNP w stadium III rekomendację sygnowano jako „nic nowego”, rekomendacja dla TNP w stadium II sygnowana jest „nieakceptowalne”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badania RCT obejmującego 406 pacjentów z TNP nie wykazały, aby tadalafil w porównaniu do placebo przedłużał życie pacjentów, zapobiegał pogarszaniu się ich stanu klinicznego lub poprawiał klasę funkcjonalną wg klasyfikacji WHO. Jedynie po 16 tygodniach leczenia w grupie przyjmującej tadalafil 40 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść tadalafilu w wynikach testu 6-minutowego marszu: 26,0 m [w opublikowanych wynikach badania, przytoczonych w Rozdz. 3.3.2 niniejszej analizy weryfikacyjnej, różnica w wynikach testu 6MWD jest większa niż wartość podana przez Prescrire i jest powyżej wartości progowej uznawanej za istotną klinicznie – przyp. analityka]. Wg Prescrire stosowanie tadalafilu nie niesie korzyści dla pacjentów z TNP w stadium III, w praktyce klinicznej lepiej pozostać przy terapii bozentanem z powodu braku lepszej opcji. Stosowanie tadalafilu w II stadium TNP wiąże się ze zbyt dużym ryzykiem przy braku namacalnych korzyści, podobnie jak stosowanie innych leków rozszerzających naczynia http://www.prescrire.org/Fr/D6F37641EB3A7793ED2E8D3B58C16E38/Download.aspx</p>
American College of Cardiology Foundation (ACCF); American Heart Association (AHA), 2009, USA	Nadciśnienie tętnicze – konsensus ekspertów	Wytyczne oparte na dowodach naukowych	<p><u>Zalecenia:</u> W rekomendacji wspomniano o tadalafilu jako długodziałającym inhibitorze fosfodiesterazy 5, który w czasie opracowywania rekomendacji był w trakcie badań klinicznych u pacjentów z TNP. http://circ.ahajournals.org/content/119/16/2250.full.pdf+html</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS) 2010, 2011	Adcirca (tadalafil)	<p><u>Zalecenia:</u> HAS rekomenduje finansowanie preparatu Adcirca (tadalafil) w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) klasy II i III wg klasyfikacji WHO. Skuteczność terapii preparatami stosowanymi w leczeniu TNP powinna być oceniana 3-4 miesiące po jej rozpoczęciu. W przypadku osiągnięcia terapeutycznych korzyści leczenie powinno być kontynuowane, wraz z dalszą regularną oceną skuteczności terapii i występowania zaostrzeń choroby trakcie leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W 2010 r. HAS rekomendował tadalafil jako terapię o umiarkowanych korzyściach, w oczekiwaniu na ponowną ocenę terapii stosowanych w TNP. Ponowna ocena dokonana w 2011 r. podtrzymała stanowisko o umiarkowanym stosunku korzyści wynikającej ze skuteczności tadalafilu do ryzyka związanego z działaniami niepożądanymi. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tadalafilu przeprowadzono w badaniu RCT obejmującym 406 pacjentów z TNP, z czego 79 pacjentów przyjmowało tadalafil w zarejestrowanej dawce 40 mg, 82 pacjentów przyjmowało placebo. Po 16 tygodniach leczenia w grupie przyjmującej tadalafil</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść tadalafilu w wynikach testu 6-minutowego marszu: 26,0 m [9,5; 44,0]. Należy jednak zwrócić uwagę, że wynik ten jest niższy niż wartość progowa uznawana za istotną klinicznie, tj. 35 m. [w opublikowanych wynikach badania, przytoczonych w Rozdz. 3.3.2 niniejszej analizy weryfikacyjnej, różnica w wynikach testu 6MWD jest większa, niż wartość podana przez HAS i jest powyżej wartości progowej uznawanej za istotną klinicznie – przyp. analityka]. Rezultaty badania nie pozwalają wysnuć wniosków odnośnie zapobiegania pogorszeniu się stanu klinicznego pacjentów, na podstawie wyników dla drugorzędowego punktu końcowego czas do wystąpienia klinicznego pogorszenia objawów choroby, ze względu na założenia protokołu badania. Ponadto, z wyjątkiem jakości życia, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: zmian w klasie funkcjonalnej wg klasyfikacji WHO, nasilenie duszności w skali Borga. Nie jest znany wpływ tadalafilu na śmiertelność. Należy również zwrócić uwagę na brak wniosków dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej bozentanem (ponad 50% pacjentów).</p> <p>Jako główne zdarzenia niepożądane odnotowano bóle głowy i problemy żołądkowo-jelitowe. Lek wydaje się być podobnie tolerowany jak inny inhibitor fosfodiesterazy – preparat Revatio (sylденаfil).</p> <p>Komitet nie był w stanie określić korzyści stosowania tadalafilu w porównaniu do pozostałych terapii ze względu na brak odpowiednich badań. Z tego względu wg Komitetu preparat Adcirca nie oferuje żadnych dodatkowych korzyści względem obecnie dostępnych terapii.</p> <p>W badaniu nie zaobserwowano różnic między grupą przyjmującą tadalafil a grupą przyjmującą placebo w zmianie klasy funkcjonalnej wg klasyfikacji WHO. Nasilenie objawów klinicznych choroby wystąpiło u 13 pacjentów w grupie placebo (N=82) i 4 pacjentów w grupie tadalafil (N=79).</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1024116/adcirca?xtmc=&xtcr=1 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_973815/adcirca?xtmc=&xtcr=19</p>
<p>College voor zorgverzekeringen – CVZ 2010, Holandia</p>	<p>tadalafil (Adcirca)</p>	<p>Zalecenia: CVZ rekomenduje finansowania tadalafilu (Adcirca) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II i III wg klasyfikacji WHO.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W rekomendacji powołano się na wyniki badań PHIRST-1, PHIRST-2, SUPER-1 i SUPER-2 potwierdzające skuteczność tadalafilu w porównaniu do placebo. Wg rekomendacji pośrednie porównanie wyników z badań dotyczących tadalafilu i badań dotyczących sylденаfilu, wskazuje na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo tych leków. Nie ma natomiast dowodów, aby mniejsza częstość dawkowania tadalafilu (raz na dobę) niż sylденаfilu (trzy razy na dobę) miała wpływ na skuteczność leczenia.</p> <p>http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1007+tadalafil+adcirca.pdf</p>
<p>National Centre for Pharmaco-economic s (NCPE) 2011, Irlandia</p>	<p>Tadalafil (Adcirca)</p>	<p>Zalecenia: Po dokonaniu szybkiego przeglądu (ang. rapid review) NCPE nie rekomenduje wykonania pełnej analizy farmakoeconomicznej dotyczącej finansowania tadalafilu (Adcirca) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego klasy II i III wg klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej.</p> <p>[brak dostępu do pełnego tekstu rekomendacji]</p> <p>http://www.ncpe.ie/drugs/tadalafil-adcirca/</p>
<p>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket - TLV 2011, Szwecja</p>	<p>Tadalafil (Adcirca)</p>	<p>Zalecenia: TLV rekomenduje finansowanie tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, jako alternatywy dla sylденаfilu.</p> <p>Uzasadnienie: W rekomendacji powołano się na wyniki badania PHIRST potwierdzające skuteczność tadalafilu w porównaniu do placebo. Wyniki porównania pośredniego wskazują, że skuteczność tadalafilu i syldenafilu są porównywalne, choć pewnym ograniczeniem jest mała liczebność populacji i pewne różnice w charakterystyce populacji przyjmującej tadalafil i populacji przyjmującej syldenafil. Na korzyść tadalafilu przemawia jedynie mniejsza częstość podawania (tadalafil - raz na dobę, syldenafil - trzy razy na dobę). Koszt dziennej terapii tadalafilu i syldenafilu jest taki sam, niższa niż pozostałych terapii stosowanych w TNP.</p> <p>http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2011/bes-110202-adcirca.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Clinical Excellence –NICE 2007, Wielka Brytania	Tematy rozważane jako potencjalne technologie do oceny	Tadalafil (Cialis) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego był rozpatrywany jako technologia lekowa do potencjalnej oceny, jednakże eksperci z NICE nie zdecydowali się na podjęcie oceny leku. http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/outcomes/notreferred.jsp
National Specialised Commissioning Group – NSCG 2011 Wielka Brytania, Anglia	Terapie celowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych	<p><u>Zalecenia:</u> NSCG rekomenduje finansowanie tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) klasy III i IV wg klasyfikacji WHO u dorosłych pacjentów. W leczeniu I linii jako leki pierwszego wyboru rekomendowane są inhibitory PDE-5 (syldenafil lub tadalafil). Leczenie II linii rekomendowane jest u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii o odpowiednim czasie trwania (zazwyczaj 8-12 tyg.). Terapia skojarzona dwoma lekami będzie finansowana jedynie w przypadku, gdy zawiera inhibitor PDE-5, chyba, że wystąpią wyjątkowe okoliczności. Duoterapia jest przeznaczona dla pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z postępującą chorobą, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię I i II rzutu • którzy początkowo odpowiedzieli na monoterapię, ale później nastąpiło pogorszenie mimo zwiększenia dawki (jeśli dotyczy) • u których odpowiedź na monoterapię nie była wystarczająca (mimo zwiększenia dawki – jeśli dotyczy) <p><u>Uzasadnienie:</u> Leczenie powinno być rozpoczynane i w razie potrzeby intensyfikowane najtańszym właściwym produktem leczniczym. Wg rekomendacji koszt terapii tadalafillem (wg ceny zagwarantowanej NHS przez dostawcę) jest porównywalny z kosztem terapii sildenafilem i są to najtańsze z terapii stosowanych w TNP. http://www.wmsc.nhs.uk/uploaded_media/National%20PH%20Policy%20%282%29.pdf</p>
Scottish Medicines Consortium – SMC 2012, Wielka Brytania, Szkocja		<p><u>Zalecenia:</u> SMC rekomenduje finansowanie preparatu Adcirca (tadalafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) klasy II i III wg klasyfikacji WHO u dorosłych pacjentów w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Leczenie może być rozpoczęte jedynie przez lekarzy zrzeszonych w Scottish Pulmonary Vascular Unit lub podobnych specjalistów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu RCT PHIRST 1 zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść tadalafilu w porównaniu z placebo w wynikach testu 6-minutowego marszu u pacjentów z TNP klasy II i III wg klasyfikacji WHO w 16-tygodniowym okresie 7575n75erwacji. Ponad połowa pacjentów otrzymywało jednocześnie bozentan (antagonista endoteliny). Roczna faza rozszerzona badania potwierdziła utrzymywanie się korzystnego efektu. W analizie minimalizacji kosztów dla porównania tadalafilu i sildenafilu przedłożonej przez wnioskodawcę uwzględniono jedynie koszty tadalafilu i sildenafilu i założono 100% compliance dla rocznego horyzontu czasowego. Wykazano wzrost kosztów inkrementalnych, w związku z czym podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument dzielenia ryzyka, zaakceptowany przez NHS Scotland.</p> <p>Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści płynące z zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny – Patient Access Scheme (PAS), poprawiającego efektywność kosztową tadalafilu. Pozytywna rekomendacja SMC jest uzależniona od kontynuowania PAS w ramach NHS Scotland. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tadalafil_Adcirca_FINAL_June_2012_for_website.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) – CADTH CEDAC 2010, Kanada	Tadalafil (Adcirca) w tętniczym nadciśnieniu płucnym	<p><u>Zalecenia:</u> CEDAC rekomenduje finansowanie tadalafilu w TNP w zakresie podobnym do syldelafilu, pod warunkiem, że koszt tadalafilu nie przekroczy kosztu syldelafilu</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dzienny koszt terapii tadalafillem jest obecnie niższy niż dzienny koszt terapii syldenafilem i znacznie niższy niż koszt innych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z TNP, którzy nie odpowiedzieli na konwencjonalne terapie. Należy jednak zwrócić uwagę, że wprowadzenie generycznego syldenafilu może wyeliminować oszczędności związane z wprowadzeniem do refundacji tadalafilu. W badaniu RCT zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść tadalafilu w porównaniu z placebo w wynikach testu 6-minutowego marszu i w jakości życia. Poprawa w wynikach testu 6-minutowego marszu była większa w subpopulacji pacjentów wcześniej nie leczonych bozentanem w porównaniu do pacjentów wcześniej leczonych bozentanem. Z tego względu wg CEDAC wyniki badania nie potwierdzają skuteczności terapii skojarzonej tadalafilu z bozentanem.</p> <p>http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Adcirca_July-19-2010.pdf</p>
Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care, Committee to Evaluate Drugs – CED 2011, Kanada	Tadalafil w tętniczym nadciśnieniu płucnym	<p><u>Zalecenia:</u> CED rekomenduje finansowanie tadalafilu (Adcirca) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) pod warunkiem oszacowania kosztu terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Terapia tadalafillem niesie ze sobą kliniczne korzyści w leczeniu TNP, jednakże dostępny jest tańszy komparator (syldenafil).</p> <p>http://health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/adcirca.pdf</p> <p>W oparciu o rekomendację CED i porozumienie cenowe zawarte z podmiotem odpowiedzialnym tadalafil został wpisany na listę leków refundowanych w ramach Exceptional Access Program (EAP) w leczeniu TNP po spełnieniu odpowiednich kryteriów. Tadalafil w monoterapii jest finansowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego klasy III wg klasyfikacji WHO (oraz w idiopatycznym TNP, dziedzicznym TNP, TNP indukowanym anoreksygenami, wtórnym TNP związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami serca). Wniosek o finansowanie musi być złożony przez jedno z wymienionych centrów referencyjnych. Zgoda na rozpoczęcie leczenia jest ważna przez rok, na kontynuację leczenia – przez 2 lata.</p> <p>W ramach EAP, u pacjentów którzy nie osiągnęli celów terapeutycznych po co najmniej 3-miesięcznej monoterapii lekami stosowanymi w TNP (abrisentan, bozentan, epoprostenol, syldenafil, tadalafil, treprostinil), finansowana jest również terapia skojarzona. Leki stosowane w skojarzeniu muszą należeć do różnych klas (antagoniści receptora endoteliny, inhibitory PDE-5, prostanoidy).</p> <p>http://health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC 2011, Australia	Tadalafil (Adcirca)	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>PBAC rekomenduje finansowanie tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) klasy III wg klasyfikacji WHO: pierwotnego TNP oraz wtórnego TNP związanego z chorobami tkanki łącznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendację oparto na wynikach analizy minimalizacji kosztów porównującej tadalafil z syldenafilem. Wg PBAC tadalafil będzie stosowany w małej populacji pacjentów i przepisywany przez specjalistów, stąd jego refundacja będzie neutralna kosztowo dla Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).</p> <p>Porównanie pośrednie przeprowadzone w analizie wnioskodawcy między tadalafillem (PHIRST) a syldenafilem (SUPER) za pośrednictwem grupy placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu leków. Pomimo słabości tego porównania, związanych m.in. z małą liczebnością subpopulacji badania PHIRST użytej do porównania pośredniego, różnym czasem oceny punktów końcowych (PHIRST: 16 tyg., SUPER; 12 tyg.), szerokim zakresem przedziału ufności dla średniej zmiany wyników 6WMD względem stanu wyjściowego, podaniem łącznie wyników dla klasy II i III wg klasyfikacji WHO, należy uznać, że tadalafil i syldenafil mają porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Management Agency – PHARMAC 2012, Nowa Zelandia		Tadalafil znalazł się wśród substancji, dla których proponuje się nieuwzględnienie w liście leków refundowanych. http://www.pharmac.govt.nz/2012/08/06/Proposal%20Relating%20to%20the%20Funding%20of%20Certain%20Pharmaceuticals%20in%20DHB%20Hospitals.pdf

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące tadalafilu w nadciśnieniu tętniczym - podsumowanie

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Leczenie I rzutu			Leczenie II rzutu			Bez odniesienia do rzutu leczenia			Rekomendacja
			Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	
kliniczne	Europa	ESC ERS ISHLT 2009	+				+					Leczenie początkowe (I rzutu) – monoterapia tadalafillem w TNP klasy II, III i IV wg klasyfikacji WHO; w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej – sekwencyjne leczenie skojarzone (jednoczesne stosowanie leków więcej niż jednej klasy), leczenie skojarzone w miarę możliwości w ramach badań klinicznych lub rejestrów
	Francja	Prescrire 2010									+	W przypadku TNP w stadium III rekomendację sygnowano jako „nic nowego”, rekomendacja dla TNP w stadium II sygnowana jest „nieakceptowalne”.
	USA	ACFF/AHA 2009										
refundacyjne	Francja	HAS 2010, 2011							+			TNP klasy II i III wg klasyfikacji WHO, umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka; konieczność regularnej oceny skuteczności terapii
	Holandia	CVZ 2010							+			Skuteczność i bezpieczeństwo porównywalne z syldenafilem
	Irlandia	NCPE 2011										nie zlecono pełnej analizy farmakoekonomicznej [brak dostępu do pełnej treści rekomendacji]
	Szwecja	TLV 2011							+			Koszt dziennej terapii taki sam jak dla syldenafilu, porównywalna skuteczność
	Wielka Brytania	Anglia	NICE 2007									Nie podjęto oceny leku
		NSCG 2011	+			+						TNP klasy III i IV wg klasyfikacji WHO, tadalafil (po cenie zagwarantowanej przez dostawcę) i syldenafil rekomendowane jako najtańsze terapie

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Leczenie I rzutu			Leczenie II rzutu			Bez odniesienia do rzutu leczenia			Rekomendacja
			Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	
	Szkocja	SMC 2012							+			TNP klasy II i III wg klasyfikacji WHO, rekomendacja pozytywna ze względu na instrument dzielenie ryzyka
	Kanada	CADTH CEDAC 2010								+		Rekomendacja pozytywna pod warunkiem, że koszt tadalafilu nie przekroczy kosztu syldenafilu
		CED 2011		+			+					Rekomendacja pozytywna pod warunkiem oszacowania kosztu terapii; w oparciu o rekomendację i porozumienie cenowe z podmiotem tadalafil finansowany w ramach EAP w TNP klasy III wg klasyfikacji WHO: I linia – monoterapia, II linia – terapia skojarzona
	Australia	PBAC 2011							+			TNP klasy III wg klasyfikacji WHO; tadalafil będzie stosowany w małej populacji pacjentów, stąd jego refundacja będzie neutralna kosztowo dla PBS
	Nowa Zelandia	PHARMAC 2012									+	[brak dostępu do pełnej treści rekomendacji]

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne. Pochodząca z 2009 r. rekomendacja wydana przez europejskie stowarzyszenia European Society of Cardiology (ESC) i European Respiratory Society (ERS), zatwierdzona przez międzynarodowe stowarzyszenie International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), rekomenduje monoterapię tadalafillem w leczeniu początkowym TNP (I rzutu) klasy II, III i IV wg klasyfikacji WHO, natomiast w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej – sekwencyjne leczenie skojarzone (jednoczesne stosowanie leków więcej niż jednej klasy). Na powyższą rekomendację powołują się odnalezione polskie prace przeglądowe z lat 2010-2011 i eksperci kliniczni. W amerykańskiej rekomendacji American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA), 2009, jedynie wspomniano o tadalafilu jako długodziałającym inhibitorze fosfodiesterazy 5, który w czasie opracowywania rekomendacji był w trakcie badań klinicznych u pacjentów z TNP. Według francuskiej rekomendacji Prescrire 2010 stosowanie tadalafilu nie niesie korzyści dla pacjentów z TNP w stadium III („nic nowego”) oraz jest wykluczone w stadium II TNP („nieakceptowalne”).

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzące z 9 instytucji. Pozytywnych jest 8 rekomendacji: francuska HAS 2010, 2011, holenderska CVZ 2010, szwedzka TLV 2011, angielska NSCG 2011, szkocka SMC 2012, kanadyjskie CADTH CEDAC 2010 i CED 2011, australijska PBAC 2011. Rekomendacje kanadyjskie zawierają ograniczenia związane z kosztem terapii: rekomendacja CADTH CEDAC 2010 jest pozytywna pod warunkiem, że koszt terapii tadalafillem nie przekroczy kosztu terapii syldenafilem, rekomendacja CED 2011 – pod warunkiem oszacowania kosztu terapii. Większość pozostałych rekomendacji jako argument za finansowaniem tadalafilu podaje porównywalną skuteczność i koszt do syldenafilu. Do rzutów leczenia TNP, w tym stosowania terapii skojarzonej w II rzucie, odniesiono się jedynie w pozytywnych rekomendacjach NSCG 2011 i CED 2011. Odnaleziono informacje o 1 negatywnej rekomendacji refundacyjnej - nowozelandzkiej PHARMAC 2012, z tym, że ze względu na brak dostępu do pełnej treści rekomendacji, nie ma możliwości przedstawienia jej uzasadnienia. Brytyjski NICE (2007) nie podjął oceny leku, również irlandzki NCPE (2011) nie zalecił wykonania pełnej analizy farmakoeconomicznej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	-	Refundacja rozpatrywana indywidualnie u każdego pacjenta w oparciu o ChPL	-
Belgia	TAK	100%	Pierwotne lub wtórne nadciśnienie płucne u pacjentów powyżej 18 roku życia za wyjątkiem pacjentów z klasą czynnościową NYHA I i IV	-
Bułgaria	NIE	-	-	-
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	NIE	-	-	-
Dania	NIE	-	Refundacja rozpatrywana indywidualnie u każdego pacjenta w oparciu o ChPL	-
Estonia	NIE	-	-	-
Finlandia	TAK	42% (roczna dopłata pacjenta nie większa niż 672 Euro)	Wskazania zgodne z ChPL	-
Francja	TAK	100%	Recepta szpitalna wypisywana przez pulmonologów, kardiologów i internistów. Lek dostępny tylko w aptekach szpitalnych wg wskazań z ChPL	-
Grecja	NIE	-	-	-
Hiszpania	TAK	100%	Lek szpitalny stosowany wg wskazań z ChPL	-
Holandia	TAK	100%	Tętnicze nadciśnienie płucne klasy II, III i IV wg klasyfikacji WHO. Lek przepisywany jedynie w centrach zajmujących się tętnicznym nadciśnieniem płucnym	-
Irlandia	TAK	100%	Wskazania zgodne z ChPL	-
Islandia	NIE	-	-	-
Litwa	NIE	-	-	-
Luksemburg	TAK	100%	Lek szpitalny; wskazania zgodne z ChPL	-
Liechtenstein	NIE	-	-	-
Łotwa	NIE	-	-	-
Malta	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	100%	Wskazania zgodne z ChPL	-
Norwegia	NIE	-	Refundacja rozpatrywana indywidualnie u każdego pacjenta w oparciu o ChPL po zawnioskowaniu przez lekarza specjalistę	-
Portugalia	NIE	-	-	-
Rumunia	NIE	-	-	-
Słowacja	NIE	-	-	-
Słowenia	TAK	100%	Pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym z odpowiednią odpowiedzią fizjologiczną; w oparciu o decyzję konsylium KOPA Golnik lub Congenital Cardiology Center UKC Ljubljana; 4/8/2011	-
Szwajcaria	NIE	-	-	-
Szwecja	TAK	100%	Wskazania zgodne z ChPL	-
Węgry	NIE	-	-	-
Wielka Brytania	Anglia	TAK	tętnicze nadciśnienie płucne klasy III i IV wg klasyfikacji WHO, jedynie w specjalistycznych centrach.	-
	Szkocja	TAK	tętnicze nadciśnienie płucne klasy II i III wg klasyfikacji WHO dla poprawy wydolności wysiłkowej. Rozpoczęcie stosowania leku jest dokonywana przez specjalistów	-
Włochy	TAK	100%	Nadciśnienie płucne. Recepta wypisywana przez szpitalne centra lub lekarzy specjalistów: kardiologów, pulmonologów, dermatologów lub reumatologów (klasa A refundacji)	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat Adcirca jest finansowany w dwunastu krajach UE i EFTA (na trzydzieści, dla których informacje przekazano). Ponadto w trzech krajach (Austria, Dania, Norwegia) refundacja rozpatrywana indywidualnie u każdego pacjenta w oparciu o ChPL.

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




Rozpatrywany lek nie jest finansowany ze środków publicznych w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹ (w tabeli oznaczone czcionką bold).

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>),

11. Opinie ekspertów


Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Adcirca (tadalafil) w tętnicznym nadciśnieniu płucnym

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>[Streszczenie argumentów – przyp. analityka] Lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy 5 o mechanizmie działania podobnym do sildenafilu; pozytywne wyniki badania PHIRST; rekomendowany u pacjentów z TNP klasy II i III, a także klasy IV jako lek kolejnego rzutu (podobnie jak sildenafil); zarejestrowany przez EMA w klasie II i III, gdyż tacy pacjenci uczestniczyli w badaniu PHIRST; brak badań tadalafil vs sildenafil; przewaga nad sildenafilem ze względu na stosowanie raz na dobę (sildenafil trzy razy na dobę); profil efektów ubocznych podobny do sildenafilu</p>	<p>„Brak argumentów.”</p>	<p>„Tadalafil powinien być finansowany ze środków publicznych pod warunkiem, że jego cena nie przekracza istotnie ceny leku z tej samej grupy terapeutycznej, jakim jest sildenafil. Powinien być finansowany dla pacjentów w klasie II, III i IV samodzielnie lub w kombinacji z innymi lekami. Podobna uwaga dotyczy sildenafilu”.</p>
	<p>„Tadalafil jest lekiem z grupy inhibitorów fosfodiesterazy o udokumentowanej wartości w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego porównywalnej do dotychczas stosowanego sildenafilu (badania PHIRST-1 i PHIRST-2). Ze względu na dogodny sposób dawkowania (1 raz na dobę) ma w tym aspekcie przewagę nad dotychczas stosowanym w tym wskazaniu sildenafilem.”</p>	<p>[nie wskazano – przyp. analityka]</p>	<p>„Uważam, że tadalafil powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniu jak wyżej.”</p>
 [zgłoszono konflikt interesów]	<p>[Streszczenie argumentów – przyp. analityka] TNP chorobą rzadką, ale bez swoistego leczenia źle rokująca i progresywną; nasilanie się duszności wysiłkowej i drastyczne ograniczenie tolerancji wysiłku - wczesna niezdolność do pracy, pogarszanie się jakości życia i wymuszanie opieki osób trzecich; tadalafil lekiem o skuteczności udokumentowanej w prospektywnych badaniach o nowoczesnej metodologii (porównanie z placebo); terapia tadalafillem bezpieczna; mimo braku bezpośrednich porównań między tadalafillem a innymi zarejestrowanymi terapiami TNP, uzyskane wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa</p>	<p>„Najbardziej istotnym argumentem mogłaby być nieuzasadnione przeszacowane ceny preparatu ADCIRCA, zawiżające koszty terapii TNP z użyciem tadalafilu ponad koszty terapii z użyciem stosowanego obecnie w PL NFZ preparatu sildenafilu REVATIO.”</p>	<p>„Uważam wprowadzenie finansowania preparatu tadalafilu (ADCIRCA) w ramach programów lekowych w TNP za w pełni uzasadnione, Niezależnie od większej wygody (stosowanie raz dziennie), co najmniej takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie co sildenafil (REVATIO), wprowadzenie pierwszego konkurencyjnego do sildenafilu leku do terapii I fazy może sprzyjać korzystniejszemu kształtowaniu się cen obu leków w naszym kraju. Ze względu na zbliżoną skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i zapewne cenę Tadalafil (ADCIRCA) mógłby również konkurować z sildenafilem (REVATIO) jako składnik terapii skojarzonej z iloprostem (VENTAVIS) w II rzucie leczenia.”</p>

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 51. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania preparatu Adcirca (tadalafil) w tętnicznym nadciśnieniu płucnym

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
 [zgłoszono konflikt interesów]	[Streszczenie argumentów – przyp. analityka] Działanie zbliżone do sildenafilu – podstawowej terapii w PAH; wygodniejsze stosowanie niż sildenafil ze względu na dawkowanie raz na dobę; brak badań porównujących bezpośrednio tadalafil i sildenafil, ale porównania pośrednie wskazują na podobną skuteczność i częstość działań niepożądanych; skuteczność tadalafilu potwierdzona w wieloośrodkowym badaniu RCT PHIRST (porównanie z placebo); poszerzenie opcji dostępnych w programie lekowym przez finansowanie tadalafilu może prowadzić do obniżenia cen leków (konkurencja).	„Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych, jeśli cena tadalafilu będzie istotnie wyższa niż cena sildenafilu”.	„Opierając się na wskazaniach rejestracyjnych preparatu Adcirca należy rozszerzyć wskazania do leczenia TNP w Polsce o pacjentów znajdujących się w II klasie czynnościowej wg NYHA/WHO. Zgromadzone dowody naukowe wskazują jednoznacznie, że wcześniejsze rozpoczęcie terapii celowanej TNP jest skuteczniejsze i prawdopodobnie może być przez dłuższy okres czasu prowadzone za pomocą tańszych i wygodniejszych preparatów doustnych. Ze względu na zbliżoną skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i cenę (prawdopodobnie) Adcirca może być alternatywą dla Reviato jako składnik terapii skojarzonej w II rzucie leczenia (dotychczas finansowana jest jedynie kombinacja Ventavis+Reviato). Do rozważenia pozostaje wprowadzenie opcji doustnej terapii skojarzonej (Adcirca+Volibris lub Adcirca+Tracleer), która w stosunku do obecnie stosowanej opcji terapii skojarzone będzie wygodniejsza w stosowaniu i prawdopodobnie konkurencyjna ekonomicznie. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego należy wprowadzić wprowadzenie alternatywnej do bosentanu opcji terapii TNP związanego z zespołem Eisenmengera. Adcirca ze względu na brak poważnych działań niepożądanych i niską cenę jest optymalnym rozwiązaniem.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 13.11.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12.11.2012 r., pismo znak: MZ-PLA-460-15149-84/BRB/12, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Adcirca (tadalafilum), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabletek, kod EAN5909990779772, w ramach programu lekowego – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD-10* , I27, I27.0)”.

Wnioskowane wskazanie to „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego klasy III wg klasyfikacji WHO”. W kryteriach włączenia do programu lekowego wyszczególniono ponadto następujące postaci nadciśnienia płucnego: idiopatyczne nadciśnienie płucne, dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc), tętnicze nadciśnienie płucne utrzymujące się lub rozwijające się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca. Program lekowy przeznaczony jest dla pacjentów dorosłych („18 lat i więcej”).

Wskazanie zarejestrowane jest szersze od wnioskowanego, gdyż obejmuje także pacjentów z TNP klasy II wg klasyfikacji WHO: „ADCIRCA jest wskazana w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary artery hypertension, PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych. Wykazano skuteczność produktu w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.”

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne jest wynikiem zmian w mikrokrążeniu płucnym, które w zbliżonej postaci mogą występować w różnych chorobach, mają jednak najprawdopodobniej podobną patogenezę, dlatego mogą być traktowane jako jednorodny zespół chorobowy (Kamiński 2010).

W Polsce w 2012 r. zapadalność na TNP wynosiła 2,5 mln/rok, chorobowość - 12,7 mln/rok, śmiertelność - niecałe 9% /rok (wg stanu na 1.11.2012 r.: 97 dorosłych pacjentów z de novo rozpoznany TNP, ogółem 486 dorosłych pacjentów z TNP, 40 zgonów) (Kurzyńska 2012). Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w Polsce analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultrazadkowych (występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 000 osób).”

Alternatywne technologie medyczne

W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego znalazły zastosowanie cztery grupy leków:

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

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

Skuteczność kliniczna

Celem raportu wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa preparatu Adcirca (tadalafil) stosowanego w ramach programu lekowego u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w III klasie czynnościowej NYHA według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. W terapii I rzutu zamierzano porównać tadalafil z syldenafilem. Dodatkowo w terapii II rzutu: tadalafil w skojarzeniu z iloprostem vs syldenafil w skojarzeniu z iloprostem (komparator podstawowy dla II rzutu) oraz monoterapia tadalafillem lub terapia skojarzona tadalafil+iloprost vs bozentan, iloprost lub treprostynil.

Nie odnaleziono badań RCT wysokiej jakości bezpośrednio porównujących tadalafil z syldenafilem w I rzucie leczenia. Wyniki jedyne odnalezionego badania dla tego porównania (**Ghofrani 2004**) dotyczą zmiany parametrów hemodynamicznych po jednorazowym podaniu tadalafilu, syldenafilu lub wardenafilu pacjentom z TNP. Zostały one przytoczone w niniejszej AWA jako dowód **niższej jakości**. Odnaleziono jedno badanie wyższej jakości (**PHIRST-1**) porównujące tadalafil z placebo w I rzucie leczenia TNP.

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

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

Wyniki porównania pośredniego na podstawie badań PHIRST-1 i SUPER-1 **nie wykazały istotnych statystycznie różnic** dla stosowania 40 mg/1x dobę tadalafilu oraz syldenafilu w dawce 20 mg/3x na dobę **względem poprawy klasy czynnościowej NYHA** według klasyfikacji WHO ($RB_{95\% CI}=0,61 [0,17; 2,12]$, $p>0,05$). Dla pozostałych punktów końcowych **nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego**. Zestawienie wyników badań porównujących tadalafil vs placebo (PHIRST-1) i syldenafil vs placebo (SUPER-1) wskazuje, że **podawanie tadalafilu** u pacjentów nieleczonych bozentanem, **podobnie jak podanie syldenafilu**, wiąże się z **istotnie statystycznym zwiększeniem** wydolności wysiłkowej **w porównaniu z placebo** (tadalafil vs placebo: $\bar{Srednia}_{95\%CI} [m]= 44,0 [20,0; 69,0]$, $p<0,01$; syldenafil vs placebo: $\bar{Srednia}_{99\%CI} [m]= 45,0 [21,0; 70,0]$, $p<0,001$). Poza tym podanie **tadalafilu** wiązało się z **istotnie statystycznie mniejszym** ryzykiem wystąpienia pogorszenia klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ($RR_{95\%CI}=0,25 [0,06; 0,95]$, $NNT_{95\%CI}=7 [4; 166]$, $p<0,05$), natomiast **różnica** dla porównania **syldenafilu** z placebo **nie była istotna statystycznie** ($RR_{95\%CI}=0,43 [0,13; 1,48]$, $p>0,05$).

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

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

Wyniki i wnioski autorów opracowań wtórnych są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej AWA.

Skuteczność praktyczna

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

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (wydolność wysiłkowa, poprawa w zakresie klasy czynnościowej), jak również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. Lek był dobrze tolerowany, nie powodował znaczących działań niepożądanych. Należy jednak mieć na uwadze, że ocenę skuteczności praktycznej oparto na badaniach niskiej jakości (abstrakt konferencyjny i opisy przypadków), w których tadalafil stosowany był również w dawkach i schematach niezgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Adcirca (dawka zarejestrowana: 40 mg/1x dobę).

Bezpieczeństwo stosowania

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

Podanie pacjentom nieleczonym bozentanem **tadalafilu** w dawce 40 mg/dobę w porównaniu do **placebo** wiązało się z **istotnie statystycznie większym** ryzykiem wystąpienia: co najmniej 1 działania niepożądanego ($RR_{95\%CI}= 1,33 [1,12; 1,71]$, $NNH_{95\%CI}=5 [3; 11]$, $p<0,05$) oraz zapalenia jamy nosowo-gardłowej ($RR_{95\%CI}= 6,00 [1,02; 37,12]$, $NNH_{95\%CI}=8 [4; 919]$, $p<0,05$). W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p>0,05$). Dla porównania, wyniki otrzymane w populacji ogólnej (która oprócz pacjentów

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

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

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

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem AE wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania tadalafilu w monoterapii w I i II rzucie lub w duoterapii z iloprostem w leczeniu II rzutu TNP (idiopatycznego lub o etiologii kolagenoz) w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ, nie zidentyfikowano kosztów ponoszonych przez pacjenta) w warunkach polskich.

Zastosowano **analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz zestawienie kosztów i konsekwencji**, analizę przeprowadzono w **5-letnim horyzoncie czasowym**. Uwzględniono **dyskontowanie** na poziomie **5% dla kosztów i 3,5% dla efektów** zdrowotnych. Porównywano następujące interwencje: I rzut: monoterapia tadalafillem porównywana była z monoterapią sildenafilem; II rzut: monoterapia tadalafillem porównywana była z monoterapią bozentanem, iloprostem oraz treprostynilem, duoterapia tadalafillem w skojarzeniu z iloprostem porównywana była z terapią skojarzoną sildenafilem z iloprostem. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: **koszty farmakoterapii, wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i diagnostyki**. Jako koszty różnicujące przyjęto jedynie koszty farmakoterapii, pozostałe kategorie kosztów nie różnicowały poszczególnych terapii. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili **jednokierunkowe analizy wrażliwości**, które **potwierdziły stabilność wnioskowania** z analizy podstawowej.

Głównym ograniczeniem, zgodnie z opisem autorów AE, **był brak wystarczającej ilości danych wysokiej jakości w stosunku do uzyskanych efektów zdrowotnych** (w szczególności w II rzucie). Dodatkowo AE wnioskodawcy nie uwzględnia pacjentów z dziedzicznym TNP oraz TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przeciekowej serca (grupy pacjentów uwzględnione w proponowanym projekcie programu lekowego).

Zastosowanie tadalafilu w **monoterapii** w analizowanej populacji wiąże się z wydatkami ze strony płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANE]. Interwencja ta generuje oszczędności w stosunku do stosowania: **sildenafilu** na poziomie [REDAKTOWANE], **bozentanu** - [REDAKTOWANE], **iloprostu** - [REDAKTOWANE], **treprostynilu** - [REDAKTOWANE] **PLN**. Powyższe wyniki odnoszą się do 5-letniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Zastosowanie tadalafilu w **duoterapii** z iloprostem w analizowanej populacji wiąże się z wydatkami ze strony płatnika publicznego na poziomie [REDAKTOWANE]. Interwencja ta generuje oszczędności w stosunku do stosowania: sildenafilu z iloprostem (duoterapia) na poziomie [REDAKTOWANE], **treprostynilu** - [REDAKTOWANE] oraz wiąże się z dodatkowymi kosztami w stosunku do stosowania: **bozentanu** na poziomie [REDAKTOWANE], **iloprostu** - [REDAKTOWANE]. Powyższe wyniki odnoszą się do 5-letniego horyzontu czasowego w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Cena progowa zbytu netto produktu Adcirca zgodna z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012r.: **monoterapia** - [REDAKTOWANE], **duoterapia** w skojarzeniu z iloprostem - [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy była ocena konsekwencji finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adcirca (tadalafil) w ramach proponowanego programu lekowego (PL) „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem” w

porównaniu do sytuacji obecnej, w której tadalafil nie jest finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z **idiopatycznym TNP**, a także z **TNP związanym z kolagenowym schorzeniem naczyń w III klasie** czynnościowej wg WHO. Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Tadalafil w I linii stosowany będzie w monoterapii natomiast w II linii leczenia w monoterapii oraz terapii skojarzonej z iloprostem. Rozważano dwa scenariusze:

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

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

Autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że tadalafil będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta (stosowanie w ramach programu lekowego), utworzy odrębną grupę limitową i będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Jako koszty różnicujące uznano koszty farmakoterapii (pozostałe koszty uwzględnione w analizie nie były różnicujące). Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały stabilność wnioskowania w odniesieniu do parametrów niepewnych przyjętych w BIA.

Przy szacowaniu populacji docelowej oraz założeń dotyczących rynku leków w rozpatrywanym wskazaniu oparto się na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, co może stanowić ograniczenie wiarygodności BIA wnioskodawcy. Ponadto nie uwzględniono populacji pacjentów z dziedzicznym TNP oraz pacjentów z TNP utrzymującym się lub rozwijającym się pomimo całkowitej korekcji wrodzonej wady przebiekowej serca (grupy pacjentów uwzględnione w projekcie programu lekowego). Ze względu na brak szczegółowych danych trudno jednoznacznie porównać założenia autorów BIA wnioskodawcy z danymi udostępnionymi przez NFZ.

Inkrementalne oszczędności związane z wprowadzeniem refundacji tadalafilu w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (**NFZ**) odpowiednio w latach **2013, 2014 i 2015** na [REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadne wydaje połączenie programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) tadalafillem (ICD 10 I27; I27.0)” z obowiązującym już programem: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, obejmującym pozostałe leki finansowane w TNP, w tym syldenafil. Wymaga to jednak ujednocnienia zapisów obu programów, m.in. odnośnie kwalifikowania pacjentów przez Zespół Koordynacyjny, postaci TNP, w których leki mają być finansowane, a także doprecyzowania, czy istnieje możliwość stosowania tadalafilu w terapii skojarzonej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne. Pochodząca z 2009 r. rekomendacja wydana przez europejskie stowarzyszenia European Society of Cardiology (ESC) i European Respiratory Society (ERS), zatwierdzona przez międzynarodowe stowarzyszenie International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), rekomenduje monoterapię tadalafillem w leczeniu początkowym TNP (I rzutu) klasy II, III i IV wg klasyfikacji WHO, natomiast w przypadku niedostatecznej odpowiedzi klinicznej – sekwencyjne leczenie skojarzone (jednoczesne stosowanie leków więcej niż jednej klasy). Na powyższą rekomendację powołują się odnalezione polskie prace przeglądowe z lat 2010-2011 i eksperci kliniczni. W amerykańskiej rekomendacji American College of Cardiology Foundation (ACCF) i American Heart Association (AHA), 2009, jedynie wspomniano o tadalafilu jako długodziałającym inhibitorze fosfodiesterazy 5, który w czasie opracowywania rekomendacji był w trakcie badań klinicznych u pacjentów z TNP. Według francuskiej rekomendacji Prescrire 2010 stosowanie tadalafilu nie niesie korzyści dla pacjentów z TNP w stadium III („nic nowego”) oraz jest wykluczone w stadium II TNP („nieakceptowalne”).

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzące z 9 instytucji. Pozytywnych jest 8 rekomendacji: francuska HAS 2010, 2011, holenderska CVZ 2010, szwedzka TLV 2011, angielska NSCG 2011, szkocka SMC 2012, kanadyjskie CADTH CEDAC 2010 i CED 2011, australijska PBAC 2011. Rekomendacje kanadyjskie zawierają ograniczenia związane z kosztem terapii: rekomendacja CADTH CEDAC 2010 jest pozytywna pod warunkiem, że koszt terapii tadalafillem nie przekroczy kosztu terapii syldenafillem,

rekomendacja CED 2011 – pod warunkiem oszacowania kosztu terapii. Większość pozostałych rekomendacji jako argument za finansowaniem tadalafilu podaje porównywalną skuteczność i koszt do syldenafilu. Do rzutów leczenia TNP, w tym stosowania terapii skojarzonej w II rzucie, odniesiono się jedynie w pozytywnych rekomendacjach NSCG 2011 i CED 2011. Odnaleziono informacje o 1 negatywnej rekomendacji refundacyjnej - nowozelandzkiej PHARMAC 2012, z tym, że ze względu na brak dostępu do pełnej treści rekomendacji, nie ma możliwości przedstawienia jej uzasadnienia. Brytyjski NICE (2007) nie podjął oceny leku, również irlandzki NCPE (2011) nie zalecił wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Uwagi dodatkowe

Brak

13. Źródła

Piśmiennictwo

1.	ACCF/AHA 2009	McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and the Pulmonary Hypertension Association. <i>Circulation</i> . 2009;119:2250-2294. http://circ.ahajournals.org/content/119/16/2250.full.pdf+html
2.	Affuso 2006	Affuso F, Palmieri EA, Di Conza P, et al. Tadalafil improves quality of life and exercise tolerance in idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>International Journal of Cardiology</i> 2006; 108, 3 (14): 429-431.
3.	AKL	Krzysztof Łach, Regina Sierocka, Jakub Wiśniewski, Natalia Wiśniewska, Paweł Kawalec „Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją na przełomie grudnia 2012 i stycznia 2013);
4.	AOTM 2012	Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, czerwiec 2012.
5.	APD	Krzysztof Łach, Regina Sierocka, Jakub Wiśniewski, Natalia Wiśniewska, Katarzyna Pszczółkowska, Ewa Stawowczyk, Paweł Kawalec „Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Adcirca® (tadalafil) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);
6.	AR	Krzysztof Malinowski, Ewa Stawowczyk, Paweł Kawalec „Analiza racjonalizacyjna dotycząca decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);
7.	Arif 2011	Arif SA, Poon H. Tadalafil: A long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>Clinical Therapeutics</i> (2011) 33: 8 (993-1004).
8.	Badesch 2007	Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. <i>J Rheumatol</i> 2007; 34: 2417–22.
9.	Barst 2008	Barst RJ, Brundage BH, Ghofrani A, et al. Tadalafil improves exercise capacity, health related quality of life and delays time to clinical worsening in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) [Abstract] <i>Chest</i> 2008, 134: 4, 39003s.
10.	Barst 2011	Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2011; 30 :632–643.
11.	Berman 2010	Berman Rosenzweig E, Carl Arneson C, Golden G. Relationship between dosing and common adverse events with tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract] <i>Chest</i> 2010, 138: 4, 352A.
12.	BIA	Krzysztof Malinowski, Ewa Stawowczyk, Przemysław Holko, Paweł Kawalec „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej”, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);
13.	CADTH CEDAC 2010	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review, CEDAC FINAL RECOMMENDATION. TADALAFIL (Adcirca – Eli Lilly Canada Inc.) Indication: Pulmonary Arterial Hypertension. July 15, 2010. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Adcirca_July-19-2010.pdf
14.	Cappelleri 2010	Cappelleri JC, Mychaskiw MA, Hwang LJ, et al. Physical Functioning, Six-Minute Walk Distance, and Pulmonary Vascular Resistance in Adult Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Sildenafil: Examining the Distributions of Outcomes. <i>Chest</i> 2010; 138: 362A.
15.	CED 2011	Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care. Committee to Evaluate Drugs (CED). Tadalafil for pulmonary arterial hypertension. May 2011. http://health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/adcirca.pdf Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications. December 2012. http://health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/pdf/frequently_requested_drugs.pdf
16.	Chen 2009	Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> . 2009;13(49):1-296. www.hta.ac.uk/fullmono/mon1349.pdf .
17.	ChPL_Adcirca	Charakterystyka produktu leczniczego Adcirca http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/001021/WC500032789.pdf
18.	Cisowska 2007	Cisowska M, Lewczuk J. Aktualne spojrzenie na patofizjologię tętniczego nadciśnienia płucnego. <i>Pol. Merkuriusz Lek.</i> 2007; 22 (130): 286-290.
19.	CMA	Ewa Stawowczyk, Przemysław Holko, Paweł Kawalec „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego dla stosowania tadalafilu (Adcirca®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w warunkach polskich w odniesieniu do wskazanych komparatorów” Centrum HTA, Kraków, lipiec 2012 (z aktualizacją w grudniu 2012);
20.	Cochrane 2012	Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, czerwiec 2012.
21.	Croxtall 2010	Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA. Tadalafil: in pulmonary arterial hypertension. <i>Drugs</i> 2010 Mar 5; 70 (4):

		479-88.
22.	CVZ 2010	College voor zorgverzekeringen – CVZ. CFH rapport 10/15: tadalafil (Adcirca®). 17 augustus 2010 http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1007+tadalafil+adcirca.pdf
23.	Czajkowski 2006	Czajkowski M, Griot J, Dąbrowski W. et al.: Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. Adv Clin Exp Med 2006, 15, 3, 527-534.
24.	Damps-Konstańska 2007	Damps-Konstańska I, Konstański Z, Jassem E. Leczenie nadciśnienia płucnego. Wiad Lek 2007; 60 (11–12): 545–549.
25.	Enright 2003	Enright PL. The Six-Minute Walk Test. Respiratory Care 2003;48(8):783-785.
26.	EPAR 2012	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001021/WC500032786.pdf
27.	ESC ERS ISHLT 2009	Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT). Kardiologia Polska 2009; 67: 11 (supl. 7). http://www.ptkt.pl/getFile.php?fid=38 Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009 Oct;30(20):2493-537. http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/30/20/2493.full
28.	FDA 2007	http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109012.htm
29.	Feldman 2010	Feldman JP, Arneson C, Wade M. Does 16-week response predict long-term success? Results from a 52-week analysis of patients receiving 40 mg once-daily tadalafil [Abstract] Chest 2010, 138: 4, 364A.
30.	Fox 2011	Fox B.D., Shimony A., Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. American Journal of Cardiology 2011 108:8 (1177-1182).
31.	Galiè 2005	Galiè N., Ghofrani HA., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353: 21: 2148-2157.
32.	Galiè 2009	Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT).Kardiol. Pol. 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544.
33.	Galiè 2009	Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia nadciśnienia płucnego. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT).Kardiol. Pol. 2009; 67 (11) supl. 7: 491-544.
34.	Galiè 2009	Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009; 119:2894-2903.
35.	Galiè 2009a	Galiè N, Beardsworth A, Wrishko RE, et al. Tadalafil improves exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension across the interdosing interval [Abstract]. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: A1045.
36.	Ghofrani 2004	Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2004 Oct 6;44(7):1488-96.
37.	Gilbert 2009	Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC. Estimating a Minimally Important Difference in Pulmonary Arterial Hypertension Following Treatment With Sildenafil. Chest 2009; 135: 137-142.
38.	Girgis 2009	Girgis R, Arneson C, Wade M. Tadalafil in patients with collagen vascular disease-associated pulmonary arterial hypertension [Abstract] Chest 2009, 136: 4, 55S-a.
39.	HAS 2010	Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS. ADCIRCA 20 mg, comprimé pelliculé. 21 juillet 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_973815/adcirca?xtmc=&xtr=19
40.	HAS 2011	Haute Autorité de Santé (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. ADCIRCA 20 mg, film-coated tablets. 5 January 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1024116/adcirca?xtmc=&xtr=1
41.	Health Canada 2006	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2006/cialis_levitra_viagra_pc-pc-eng.pdf
42.	Johnson 2012	Johnson SG, Kayser SR, Attridge RL at al. Key Articles and Guidelines in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension: 2011 Update. Pharmacotherapy 2012. 32(6): e134–e169
43.	Kamiński 2010	Kamiński K. Nadciśnienie płucne – aktualne spojrzenie na przyczyny i diagnostykę. Kardiol Op Fakt 2010; 1: 87–97.
44.	Kardiologia 2012	6-minutowy test chodu jako narzędzie do monitorowania przebiegu klinicznego nadciśnienia płucnego (PH) i innych jednostek chorobowych. www.kardiologiainwazyjna.pl , lipiec 2012.
45.	Katsuragi 2011	Katsuragi S, Hara M, Mizote I, et al. Adjunctive tadalafil therapy for managing pulmonary hypertension in a patient with obesity hypoventilation syndrome. Journal of Cardiology Cases (2011) 4: 2 (e126-e128).
46.	Katz 2008	Katz SD. Tadalafil: the evidence for its clinical potential in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Core Evid. 2008 Jul 31;2(4):225-31.
47.	Kozielski 2007	Kozielski J. Dusznosc w chorobach płuc. Przew Lek 2007; 1: 45-47.
48.	Kurzyna 2012	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2012. Prezentacja przedstawiona na Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Płucnego (16-17.11.2012 r.)

		http://www.ptkardio.pl/Leczenie_tetniczego_nadcisnienia_plucnego_w_Polsce_AD_2012-1871
49.	Kuźnica-Wiatr 2010	Kuźnica-Wiatr M, Podolec P. Tętnicze nadciśnienie płucne - praktyczne impl kacje konsensusu z Dana Point. Kardiol. Dopl. 2010; 9 (3): 12-14, 16-18, 20-21.
50.	Lareb 2009	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Phosphodiesterase 5 inhibitors and pulmonary embolism. April 2009 http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/kwb_2009_2_phosp.pdf
51.	Lee 2012	Lee J, Kwon JH, Lee CH et al. A Case of Acute Pulmonary Thromboembolism after Taking Tadalafil. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2012 Oct;73(4):231-3.
52.	Mychaskiw 2010	Mychaskiw MA, Hwang L, Mardekian J. Evaluation Of Sildenafil Treatment On Functional Health Status In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 181; 2010: A3336.
53.	NCPE 2011	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Tadalafil (Adcirca®) Rapid Review. 21/09/2011. http://www.ncpe.ie/drugs/tadalafil-adcirca/
54.	NCT00549302	NCT00549302. Study the Safety and Effectiveness of Tadalafil on High Blood Pressure in the Blood Vessel Going From the Heart to the Lungs. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00549302?term=NCT00549302&rank=1 , czerwiec 2012.
55.	NCT01066845	NCT01066845. Post Marketing Observational Study in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066845?term=NCT01066845&rank=1 , czerwiec 2012.
56.	Neki 2007	Neki NS. Oral tadalafil in the management of primary pulmonary hypertension. Journal, Indian Academy of Clinical Medicine (2007) 8:3 (240-241).
57.	NICE 2007	National Institute for Health and Clinical Excellence. Topics considered for potential technology appraisal but not referred to NICE. Consideration panel date: November 2007. http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/outcomes/notreferred.jsp
58.	NSCG 2011	National Specialised Commissioning Group (NSCG). NHS. Commissioning Policy. Targeted therapies for the treatment of pulmonary hypertension in adults. POLICY PUBLISHED: September 2011. http://www.wmsc.nhs.uk/uploaded_media/National%20PH%20Policy%20%28%29.pdf
59.	Oudiz 2009	Oudiz RJ, Arneson C, Wade M. Long-term improvements in clinical worsening with tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension [Abstract] Chest 2009 136: 4, 55S-b.
60.	Oudiz 2009a	Oudiz RJ, Beardsworth A, Chan MLS, et al. Blinded, long-term safety and efficacy of tadalafil in treatment for pulmonary arterial hypertension [Abstract] Am J Respir Crit Care Med 2009;179: A1042.
61.	Oudiz 2009b	Oudiz RJ, Brundage B, Galiè N, et al. Effect of once-daily tadalafil on exercise capacity and clinical deterioration with up to 68 weeks of treatment in patients with PAH [Abstract] European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 12-16 2009, E1486.
62.	PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Tadalafil, tablet, 20 mg, Adcirca®. November 2011. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/01173BC5807F4BF0CA25799D0019B824/\$File/Tadalafil%20ADCIRCA.pdf
63.	Pepke-Zaba 2008	Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, et al. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2008; 133: 183–189.
64.	Pepke-Zaba 2009	Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, et al. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. Curr Med Res Opin 2009 ;25 :2479–2485.
65.	Pepke-Zaba 2009a	Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, et al. Effects of tadalafil on health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. [Abstract] European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, September 12-16 2009, E1487.
66.	PHARMAC 2012	Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Proposal Relating to the Funding of Certain Pharmaceuticals in DHB Hospitals. 3 August 2012. http://www.pharmac.govt.nz/2012/08/06/Proposal%20Relating%20to%20the%20Funding%20of%20Certain%20Pharmaceuticals%20in%20DHB%20Hospitals.pdf
67.	PL TNP 2012	Opis programu zdrowotnego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I 27, I 27.0)”. Załącznik nr B.31. w Załączniku nr 2 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku.
68.	Prescrire 2010	Prescrire. Tadalafil - Adcirca®. Hypertension artérielle pulmonaire: sans avantage au stade III ; à écarter au stade II. Rev Prescrire 2010 ; 30 (321) : 491 http://www.prescrire.org/Fr/D6F37641EB3A7793ED2E8D3B58C16E38/Download.aspx
69.	Prescrire 2012	Drug induced colour vision disorders. Prescrire International. 2012. 21(127): 127-128. http://english.prescrire.org/en/DB7E14F7618E41FC9671B8813C073A43/Download.aspx
70.	Rustscheff 2011	Rustscheff S, Wilske J, Bjermer L. Tadalafil 20 mg to 40 mg given every second day is effective in secondary pulmonary hypertension. Chest (2011) 140:4 MEETING ABSTRACT.
71.	Ryerson 2010	Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Respiratory Research (2010) 11 Article Number: 12.
72.	Savarese 2012	Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. Journal of the American College of Cardiology 2012 60:13 (1192-1201).
73.	SMC 2012	Scottish Medicines Consortium (SMC). tadalafil 20mg tablets (Adcirca®) SMC No. (710/11). 08 June 2012. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tadalafil_Adcirca_FINAL_June_2012_for_website.pdf
74.	Szyszka 2008	Szyszka A. Sesja IV – Varia - sesja interdyscyplinarna. Nadciśnienie płucne. Przew Lek 2008; 1: 84-86.
75.	Torbicki 2009	Torbicki A. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia płucnego 2009. Med. Dopl. 2009; 18 (12): 20 - 22.

76.	Udeoji 2012	Udeoji D.U., Schwarz E.R. "Tadalafil as monotherapy and in combination regimens for the treatment of pulmonary arterial hypertension" <i>Ther Adv Respir Dis</i> (2012) 0(0) 1– 11
77.	Vega-Coca 2011	Vega-Coca M.D. Flores S. Bautista J. Budget impact of the implementation of a treatment protocol for pulmonary arterial hypertension in a referral hospital. <i>Value in Health</i> (2011) 14:7 (A372).
78.	Wirostko 2012	Wirostko BM, Tressler C, Hwang LJ, et al. Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension. <i>BMJ</i> 2012 Feb 21; 344: e554.
79.	Wniosek ref	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu – Adcirca (tadalafilum). 20.07.2012
80.	Zhu 2012	Zhu B., Wang L., Sun L. et al. Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> 2012 60:4 (342-346)

Korespondencja:

koresp_121112_MZ_zlecenie_Adcirca

koresp_121112_MZ_zlecenie_zal_projekt_programu_lek

koresp_121212_MZ_wezwanie_firmy_do_uzupelnien

koresp_130102_MZ_zawieszenie_postepowania

koresp_130121_MZ_przekazanie_uzupelnien_podjecie_postepowania

koresp_121220_NFZ_dane

koresp_120720_wnioskodawca_przekazanie_analiz

koresp_121220_wnioskodawca_do_MZ_zawieszenie_postepowania

koresp_130124_wnioskodawca_przekazanie_uzupelnien

koresp_130129_wnioskodawca_wskazanie_tajemnicy_przeds_email

koresp_130204_wnioskodawca_uzupelnienie_tajemnicy_przeds_email

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14. Załączniki

Zal.1. APD_Adcirca 28.12.2012

Zal.2. AKL_Adcirca_3.01.2013_(NW)

Zal.3. CMA_Adcirca_20.7.2012_(21.12.2012)

Zal.4. BIA_Adcirca_28.12.2012

Zal.5. AR_Adcirca_28.12.2012