



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Prezesa Dział Rekomendacji

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN
5909990423040; Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do
sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej,
kod EAN 5909990967780;
w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego
nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-BP-4351-2/2014

Data ukończenia: wrzesień 2014

Wykaz skrótów

6MWT	test sześciominutowego marszu (ang. 6 minute walk test)
95% CI	95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval)
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physicians
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
ADR	niepożądane działanie leku (ang. adverse drug reaction)
AE	analiza ekonomiczna
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (ang. associated pulmonary arterial hypertension)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAS	przedsionkowa septostomia balonowa (ang. balloon atrial septostomy)
BC	analiza podstawowa (ang. base case analysis)
BC	analiza podstawowa (ang. base case analysis)
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BOS	bozentan
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCB	bloker kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker)
CD	wszystkie dawki łącznie (ang. combined dose)
CHD	wrodzona wada serca (ang. congenital heart disease)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	wskaźnik sercowy (ang. cardiac index)
CPET	sercowo-płucny (spiroergometryczny) test wysiłkowy (ang. cardiopulmonary exercise test)
CTD	choroby tkanki łącznej (ang. connective tissue disease)
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. cost-utilities ratio)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. European Medicines Agency)
ERA	antagonista receptora endoteliny (ang. endothelin receptor antagonist)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (European Respiratory Society)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
GCI	Global Clinical Impression
HAS	Haute Autorité de Santé
HD	wysoka dawka (ang. high dose)
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. human immunodeficiency virus)
HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. heritable pulmonary arterial hypertension)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	dożylny/dożylne
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISHLT	Międzynarodowe Towarzystwo Przeszczepiania Serca i Płuc (International Society of Heart and Lung Transplantation)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
LD	niska dawka (ang. low dose)
LY	lata życia (ang. life years)
LYG	zyskane lata życia (ang. life years gain)
MD	średnia dawka (ang. medium dose)
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure)
mPCWP	średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. mean pulmonary capillary wedge pressure)

mPVRI	średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. mean pulmonary vascular resistance index)
mRAP	średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. mean right atrial pressure)
mSAP	średnie systemowe ciśnienie tętnicze (ang. mean systemic arterial pressure)
mSVRI	średni współczynnik układowego oporu naczyniowego (ang. mean systemic vascular resistance index)
MZ	Ministerstwo Zdrowia / Minister Zdrowia
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
n	liczba zdarzeń
na	nie dotyczy (ang. not applicable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
Ni	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (syldenafil)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nk	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (bozentan)
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. Number Needed to Harm)
NNHx	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); w indeksie dolnym podano czas obserwacji w ocenianym badaniu
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. Number Needed to Treat)
NP	nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension, PH)
ns	brak istotności statystycznej (ang. non-significant)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDD	dobowa dawka przepisana (ang. prescribed daily dose)
PDE5 I	inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (ang. phosphodiesterase type 5 inhibitor)
PH	nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. population, intervention, comparison, outcome)
PL	program lekowy
PLA / PBO	placebo
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PVo2	szczytowe pochłanianie tlenu (ang. peak oxygen consumption)
PVRI	Pulmonary Vascular Research Institute
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RD	ryzyko bezwzględne (ang. relative difference)
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. right heart catheterization)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
s.c.	podskórny/podskórnice
SA	analiza wrażliwości (ang. sensitivity analysis)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIL	syldenafil
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH)
TRV	maksymalna prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej (ang. tricuspid regurgitation velocity)
TTO	handlowanie czasem (ang. Time-trade-off)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO)

WSPH	World Symposium on Pulmonary Hypertension
Wytyczne	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZN	zdarzenia niepożądane

Karta niejawności

Dane określone kolorem **żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa, Polska

Dane określone kolorem **czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o.o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Polska

Dane określone kolorem **czzerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	10
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	13
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	14
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	17
2.4. Problem zdrowotny.....	18
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	34
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	34
2.5.2. Status rejestracyjny	35
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	36
3. Ocena analizy klinicznej	41
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	41
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	41
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	49
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	49
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	52
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	52
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	52
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	67
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	67
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	68
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	73
3.3.3.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania STARTS-1 i STARTS-2	73
3.3.3.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego	81
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	82
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	84
4. Uzupełniająca analiza kliniczna AOTM	85
4.1. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona	85
4.1.1. Alternatywne technologie medyczne.....	85
4.1.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	85
4.1.1.2. Komparatory	85
4.1.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	85
4.1.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM.....	86
4.1.3.1. Strategia wyszukiwania	86
4.1.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	86
4.1.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	86

4.1.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	87
4.1.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	87
4.1.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej	87
4.1.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa	88
4.1.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	88
4.2. Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia	88
4.2.1. Alternatywne technologie medyczne.....	88
4.2.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	88
4.2.1.2. Komparatory	88
4.2.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	88
4.2.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM.....	89
4.2.3.1. Strategia wyszukiwania	89
4.2.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	89
4.2.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	89
4.2.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	89
4.2.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	90
4.2.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej	90
4.2.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa	90
4.2.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	90
4.3. Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia	90
4.3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	90
4.3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	90
4.3.1.2. Komparatory	92
4.3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	92
4.3.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM.....	92
4.3.3.1. Strategia wyszukiwania	92
4.3.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	92
4.3.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	93
4.3.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	93
4.3.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	93
4.3.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej	93
4.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa	95
4.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	95
4.4. Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia.....	95
4.4.1. Alternatywne technologie medyczne.....	95
4.4.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	95
4.4.1.2. Komparatory	97
4.4.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	97
4.4.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM.....	97

4.4.3.1. Strategia wyszukiwania	97
4.4.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	97
4.4.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	98
4.4.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	101
4.4.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	101
4.4.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej	101
4.4.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa	103
4.4.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	106
4.5. Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona	106
4.5.1. Alternatywne technologie medyczne.....	106
4.5.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	106
4.5.1.2. Komparatory	107
4.5.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	107
4.5.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM.....	112
4.5.3.1. Strategia wyszukiwania	112
4.5.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	112
4.5.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	112
4.5.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	113
4.5.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM.....	113
4.5.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej	113
4.5.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa	113
4.5.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	113
4.6. Podsumowanie uzupełniającej analizy klinicznej AOTM	113
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	116
5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	116
5.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	119
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	125
5.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	127
5.5. Wyniki analizy ekonomicznej	127
5.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	127
5.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	128
5.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	129
5.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	130
5.5.4.1. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP - monoterapia	130
5.5.4.2. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona	133
5.5.4.3. Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia	136
5.5.4.4. Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera - monoterapia	137
5.5.4.5. Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO - monoterapia.....	139

5.5.4.6. Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona.....	143
5.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	143
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	146
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	146
6.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	149
6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	150
6.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	150
6.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	152
6.3.2.1. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia	152
6.3.2.2. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona	154
6.3.2.3. Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia	156
6.3.2.4. Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera - monoterapia	156
6.3.2.5. Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO - monoterapia.....	159
6.3.2.6. Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona.....	160
6.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	161
7. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	164
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	164
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	164
9.1. Rekomendacje kliniczne	164
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	176
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	184
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	186
11. Uwagi do zapisów programu lekowego	189
12. Własne stanowiska ekspertów.....	203
13. Kluczowe informacje i wnioski	209
14. Załączniki	222
15. Piśmiennictwo	223

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

znak MZ-PLA-460-15149-344/BRB/14,
3.07.2014r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

15.09.2014

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

- Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780;

We wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, zgodnie z treścią programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)”

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

lek, dostępny w aptece na receptę:

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

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040 – [REDACTED]
- Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780 - [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK

NIE

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa, Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nazwa handlowa	Dawki	Producent
Amfidor	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Ecriten	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A., POLSKA
Erasilton	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Falsigra	tabletki, 0,05/ 0,1g	POLFARMEX S.A., POLSKA
Fildlata	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	SIGILLATA LTD, WIELKA BRYTANIA
Lekap	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE LEK-AM SP. Z O.O., POLSKA
Licosil	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	LABORATORIOS LICONSA S.A., HISZPANIA
Maxigra	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Revatio	roztwór do wstrzyknięć, 0,8 mg/ml	PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Rosytone	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA
Sildeagil	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	SUN-FARM SP. Z O.O., POLSKA
Silden	tabletki, 0,05/ 0,1g	SOPHARMA WARSZAWA SP. Z O.O., POLSKA
Sildenafil -1A Pharma	tabletki, 0,05/ 0,1g	1A PHARMA GMBH, NIEMCY
Sildenafil Accord	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Sildenafil Actavis	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Sildenafil Apotex	tabletki, 0,05/ 0,1g	APOTEX EUROPE B.V., HOLANDIA
Sildenafil Arrow	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	ARROW POLAND S.A., POLSKA
Sildenafil Aspen	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	ASPEN PHARMA TRADING LIMITED, IRLANDIA
Sildenafil Axxon	tabletki, 0,05/ 0,1g	AXXON SP. Z O.O., POLSKA
Sildenafil Bluefish	tabletki, 0,05/ 0,1g	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, SZWECJA
Sildenafil Genoptim	tabletki, 0,1g	SYNOPTIS PHARMA SP. Z O.O., POLSKA
Sildenafil Hasco	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A., POLSKA
Sildenafil Liconsa	tabletki, 0,05/ 0,1g	LABORATORIOS LICONSA S.A., HISZPANIA
Sildenafil Macleods	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	MACLEODS PHARMA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Sildenafil Medana	tabletki, 0,05/ 0,1g	MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA, POLSKA
Sildenafil Mylan	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	MYLAN S.A.S., FRANCJA
Sildenafil Pfizer	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Sildenafil Ranbaxy	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	RANBAXY (POLAND) SP. Z O.O., POLSKA
Sildenafil Ratiopharm	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	RATIOPHARM GMBH, NIEMCY
Sildenafil Sandoz	tabletki/ lamelki, 0,025/ 0,05/ 0,075/ 0,1g	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
Sildenafil Stada	tabletki, 0,05/ 0,1g	STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
Sildenafil Symphar	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
Sildenafil Teva	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Sildenafilum Farmacon	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA
Silfeldrem	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	+PHARMA ARZNEIMITTEL GMBH, AUSTRIA
Silnerton	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	DOLORGIET GMBH & CO. KG, NIEMCY
Taxier	tabletki, 0,05/ 0,1g	ZENTIVA A.S., SŁOWACJA
Viagra	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA ICHEM SP. Z O.O., POLSKA
Vigrande	tabletki, 0,025	ZENTIVA A.S., SŁOWACJA
Vizarsin	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
Xalugra	tabletki, 0,025/ 0,05/ 0,1g	PHARMASWISS CZESKA REPUBLIKA S.R.O., CZECHY
Yextor	tabletki, 0,05/ 0,1g	TACTICA PHARMACEUTICALS SP. Z O.O., POLSKA

[Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> dostęp 05.09.2014]

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Grupa terapeutyczna	Substancja czynna	Nazwa handlowa	Producent	Refundacja	
blokery kanału wapniowego	nifedypina	Cordipin	KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA	-	
		diltiazem	Dilocard	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA	-
			Diltiazem	POLFARMEX S.A., POLSKA	-
			Diltiazem hydrochloride ADOH	ADOH B.V., HOLANDIA	-
			Diltiazem Polfarmex	POLFARMEX S.A., POLSKA	-
			Dilzem	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA	-
			Dilzem reatrd	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	+
			Oxycardil	VEDIM SP.Z O.O., POLSKA	+
	werapamil	Isoptin	ABBOTT LABORATORIES POLAND SP.Z O.O., POLSKA	-	
		Lekoptin	LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA	-	
		Staveran	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA	+	
		Tarka	ABBOTT LABORATORIES POLAND SP.Z O.O., POLSKA	-	
prostanoidy	epoprostenol	Veletri	ACTELION REGISTRATION LTD, SZWAJCARIA	-	
	treprostinil	Remodulin	UNITED THERAPEUTICS EUROPE, WIELKA BRYTANIA	+	
		iloprost	Ilomedin 20	BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY	-
blokery receptora endotelinowego	bozentan	Tracleer	ACTELION REGISTRATION LTD, SZWAJCARIA	-	
		Stayveer	MARKLAS NEDERLAND BV, HOLANDIA	+	
		Bosentan Sandoz	SANDOZ GMBH, AUSTRIA	+	
		Bosanten Celon	CELON PHARMA S.A., POLSKA	-	
		Bopaho	ZENTIVA K.S., CZECHY	+	
	ambrisentan	Volibris	GLAXO GROUP LTD., WIELKA BRYTANIA	+	
	inhibitory fosfodiesterazy	tadalafil	Cialis	ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA ICHEM SP. Z O.O., POLSKA	-
Adcirca			ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA	+	

[Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> dostęp 05.09.2014]

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 3.07.2014r., znak MZ-PLA-460-15149-344/BRB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780;

Zgodnie z treścią wniosków refundacyjnych, lek ma być finansowany we wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafiliem (ICD-10: I27, I27,0)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 1.08.2014r., znak AOTM-BP-4351-2(22)/AL/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 4.08.2014 r., znak MZ-PLR-460-20883-3/BR/14, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 19.08.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-460-14713-24/MS/14., do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza problemu decyzyjnego, ██████████
██████████ Warszawa, marzec 2014, v3;
- Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna, ██████████ ██████████ Warszawa, marzec 2014, v3;
- Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza minimalizacji kosztów, ██████████ ██████████ Warszawa, marzec 2014, v3;
- Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████ ██████████ Warszawa, marzec 2014, v3;
- Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna. ANEKS, ██████████ ██████████ Warszawa, maj 2014.

Po przekazaniu pisma dot. niezgodności analiz względem rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań [...], dnia 13.08.2014r. Agencja otrzymała pismo z Ministerstwa Zdrowia (znak: MZ-PL-460-14444-75/GB/14) informujące o konieczności dokonania oceny całego programu lekowego we wszystkich jego aspektach.

Należy zaznaczyć, że wyjściowo podmiot odpowiedzialny wnioskował o objęcie refundacją obu postaci leku Revatio w monoterapii w populacji pediatrycznej z TNP, jednakże w toku procedowania wniosku, projekt programu lekowego uległ zmianie, rozszerzając populację chorych objętą programem. Podmiot odpowiedzialny nie dokonał zmiany wniosku ani też nie został do tego wezwany przez odpowiedni organ. Wobec braku zmiany wniosku, na etapie sprawdzania przedłożonych analiz farmakoekonomicznych pod kątem zgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), Agencja nie wystąpiła o uzupełnienie braków względem wymagań minimalnych, związanych z rozszerzeniem populacji objętej programem.

Wobec opisanej powyżej sytuacji Agencja wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia z propozycją zakresu oceny wnioskowanej technologii medycznej (pismo z dnia 18.08.2014r., znak: AOTM-BP-4351-2(40)/AL/2014, jednakże zakres ten nie został zaakceptowany przez MZ (pismo z dnia 18.08.2014r., znak: MZ-PLA-460-13121-328/JOM/14). Zgodnie ze stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia przekazanym w ramach powyższej korespondencji, zgłaszane do MZ niezgodności analiz HTA względem wymagań minimalnych powinny dotyczyć nie wniosku refundacyjnego, lecz uzgodnionego programu lekowego, którego ostateczny kształt zaakceptował wnioskodawca. W świetle tego stanowiska, analizy wnioskodawcy były niepełne,

ponieważ dotyczyły jedynie części populacji, o którą program lekowy został rozszerzony. Wobec braku analiz wnioskodawcy dla populacji uwzględnionych dodatkowo w programie lekowym, tj populacji:

- dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP leczonych w ramach terapii skojarzonej;
- dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera leczonych w ramach monoterapii;
- dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO leczonych w ramach monoterapii;
- dorosłych z TNP leczonych w ramach terapii skojarzonej (rozszerzenie panelu opcji terapeutycznych);

Agencja samodzielnie przygotowała dla każdej z nich: analizę kliniczną, analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet płatnika.

Źródło: korespondencja

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

Produkt leczniczy Revatio (syldenafil) był już przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Tabela 1 Dokumenty AOTM dla syldenafilu we wskazaniu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego

Dokument	Treść dokumentu
Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego	<p>Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych syldenafilu 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>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Dostępne wyniki badań wskazują, że leki stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil, treprostynil) 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 syldenafil, który charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i kosztów [1]. Wobec tego w terapii TNP celowe jest stosowanie i finansowanie ze środków publicznych syldenafilu jako leku pierwszego rzutu, a w przypadku niepowodzenia tej terapii, bozentanu lub pochodnych prostacykliny.</p>

Źródło: strona internetowa AOTM

Przedmiot oceny stanowił także program lekowy.

Tabela 2 Dokumenty AOTM dla programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego

Stanowisko Rady Konsultacyjnej / Opinia Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne: [...] 16. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego [...]</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zmiany zaproponowane w pismach Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 (pismo znak MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 oraz MZ-PLE-460-9759-2/EM/09) polegające za zmianie warunków realizacji niektórych terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i zostały w większości pozytywnie zaopiniowane. 1 W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.</p> <p>W odniesieniu do programu „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, po uzyskaniu informacji o istotnym obniżeniu ceny preparatu sunitynib, będącego głównym powodem negatywnej rekomendacji Rady nr 12/2007 z dn. 20 grudnia 2007r., dotyczącej finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), Rada uznała za zasadne zmiany proponowane w zleceniu Ministra Zdrowia w odniesieniu do przedmiotowego programu.</p>	<p>Rekomendacja nr 37/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w zakresie programu zdrowotnego</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rekomendacja dotyczy zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w zakresie programu zdrowotnego, zleconego Prezesowi Agencji przez Ministra Zdrowia, jako działanie z urzędu, na podstawie art. 31 e ustawy 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.).</p> <p>W zleceniu Minister Zdrowia zaznacza, że w zakresie realizacji rozpatrywanego świadczenia gwarantowanego nie ulegnie zmianie poziom oraz sposób jego finansowania.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko przygotowane przez Radę Konsultacyjną, uznaje za zasadne zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia, polegające na zmianie niektórych warunków realizacji świadczenia „leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w zakresie programu zdrowotnego, gdyż w jego ocenie istotnie poprawią one dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p> <p>Zgodnie z interpretacją Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2009 r. (znak: MZ-PL-460-5348-111/GK/09), przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2009 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.), w ww. sprawie nie jest wymagany raport w sprawie oceny świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji sildenafilu i bosentanum (leków Tracleer i Revatio) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Z klinicznego punktu widzenia objęcie refundacją leków wymienionych w Tabeli poniżej w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” jest zasadne. Wnioskowanie dotyczy poszerzenia wskazań o choroby, które należy traktować jako sieroce. Liczba dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji jest w takim przypadku ograniczona i poszerzenie wskazań</p>	-

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

jest uprawnione na podstawie przesłanek patofizjologicznych i badań gorszej jakości, oceniających zastępcze punkty końcowe. Takie postępowanie potwierdzają również rekomendacje towarzystw naukowych. Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że zgodnie z założeniami aktualnie przyjętego programu leczenia nadciśnienia płucnego, bosentan stosowany jest jako lek I rzutu wyłącznie u chorych z wadami wrodzonymi serca/zespołem Eisenmengera. Po przyjęciu wnioskowanej zmiany bosentan będzie mógł być stosowany jako lek pierwszego rzutu u wszystkich chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Istotna różnica kosztów leczenia sildenafiliem i bosentanem stwarza konieczność analizy skutków ekonomicznych takiej zmiany.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Proponowane kryteria włączenia świadczeniobiorcy do leczenia I rzutu	Wskazania pozarejestrycyjne
Bosentan	Tracleer, tabl. powł., 0,125 g, 56 tabl. (blist.), EAN 5909990213771, grupa limitowa 1056.0 Bosentan	Do leczenia I rzutu bosentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie następujące kryteria: 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych standardów leczenia) lub niezadowolający skutek lub 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 powyżej.	Inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego postaci nadciśnienia tętniczego płucnego, według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS
Sildenafil	Revatio, tabl. powł., 20 mg, 90 tabl., EAN 5909990423040, grupa limitowa 1076.0 Sildenafilum	Do leczenia I rzutu sildenafiliem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie następujące kryteria: 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych standardów leczenia) lub niezadowolający skutek lub 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 powyżej.	Inne niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego postaci nadciśnienia tętniczego płucnego, według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera

Źródło: strona internetowa AOTM

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Agencja oceniała także technologie alternatywne dla syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Poza uchwałą Rady Konsultacyjnej dla bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®) i treprostynilu (Remodulin®) przedstawioną w poprzednim podrozdziale, Agencja wydała rekomendacje również dla ambrisentanu i tadalafilu.

Tabela 3. Technologie oceniane wcześniej przez AOTM związane z niniejszym problemem decyzyjnym.

Stanowisko Rady Konsultacyjnej / Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM
AMBRISENTAN	
<p>[odpowiednio dla prezentacji: Volibris (ambrisentan), 10 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643189 oraz Volibris (ambrisentan), 5 mg, tabl. powł., 30 tabl, kod EAN 5909990643165 – przyp. analityka]</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).</p> <p>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. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>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 (Volbris) w leczeniu II linii 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 dawki terapeutycznej. Działania niepożądane ambrisentanu są na akceptowalnym poziomie.</p>	<p>Rekomendacja nr 52/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 10 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643189 w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)</p> <p>Rekomendacja nr 53/2012 z dnia 3 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan), 5 mg, tabl. pow. 30 tabl., kod EAN 5909990643165 w ramach programu lekowego: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (ICD-10 I27, I27.0)</p> <p>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.</p> <p>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)”. Uzasadnienie</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego.</p> <p>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.</p> <p>Z perspektywy płatnika publicznego, stosowanie produktu leczniczego Volibris® w [REDAKTOWANE] dorosłych pacjentów z idiopatycznym lub w przebiegu choroby układu tkanki łącznej tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) w III klasie czynnościowej, [REDAKTOWANE]</p> <p>Ponadto, odnalezione zagraniczne rekomendacje kliniczne i finansowe są w większości pozytywne i wskazują na zasadność stosowania przedmiotowej technologii w omawianym wskazaniu.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny mechanizmu podziału ryzyka [REDAKTOWANE]</p>
TADALAFIL	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2012 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem</p>	<p>Rekomendacja nr 25/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 we wskazaniu: stosowany</p>

Stanowisko Rady Konsultacyjnej / Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa AOTM
<p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem. Proponowany poziom odpłatności: bezpłatnie (w ramach odrębnej grupy limitowej).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Tadalafil jest równie skuteczny i bezpieczny co stanowiący standard w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafil, a terapia z jego zastosowaniem jest tańsza i wygodniejsza dla pacjenta.</p>	<p>w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcirca (tadalafil), tabletki powlekane, 20 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990779772 stosowanego w ramach programu lekowego – leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że tadalafil jest równie skuteczny i bezpieczny jak sildenafil, stanowiący standard w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Ponadto, terapia z zastosowaniem tadalafilu jest tańsza i wygodniejsza dla pacjenta w zakresie sposobu dawkowania.</p> <p>Wyniki skuteczności klinicznej w porównaniu pośrednim oraz zestawienie wyników badań tadalafil vs placebo i sildenafil vs placebo wskazują na podobną skuteczność terapii w I rzucie leczenia. Nie jest możliwe podobne wnioskowanie dla II rzutu leczenia z powodu braku badań klinicznych. Analiza skuteczności praktycznej potwierdza wyniki badań eksperymentalnych.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, z uwagi na fakt, że tętnicze nadciśnienie płucne jest stanem chorobowym charakteryzującym się postępującym wzrostem oporu naczyń płucnych, które prowadzą do niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu, leczenie tej choroby powinno być finansowane ze środków publicznych.</p> <p>W związku z powyższym Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie leku Adcirca do kategorii leków wydawanych pacjentowi bezpłatnie w ramach programu lekowego oraz uznaje za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Adcirca (tadalafil) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”.</p>

Źródło: strona internetowa AOTM

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nadciśnienie płucne (NP; ang. *pulmonary hypertension*, PH) to nieprawidłowy wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym, który może wystąpić w przebiegu różnych chorób serca, płuc oraz naczyń płucnych. NP rozpoznawane jest, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi ≥ 25 mmHg w spoczynku lub 30 mm Hg w czasie wysiłku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym. Według alternatywnej definicji, używanej w badaniach przesiewowych, opartej na dopplerowskiej ocenie ciśnienia w tętnicy płucnej, łagodne NP rozpoznaje się wtedy, gdy wartość maksymalnego gradientu wstecznego niedomykalności zastawki trójdzielnej zawiera się w granicach 32-46 mm Hg, co odpowiada skurczowemu ciśnieniu w tętnicy płucnej 36-50 mm Hg. [Szczeklik 2005]

Zgodnie z klasyfikacją etiologiczną WHO rozróżnia się następujące grupy NP:

- grupa 1 – **tętnicze nadciśnienie płucne** (idiopatyczne, dziedziczne, wywołane przez leki lub toksyny, związane z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, przeciekiem między krążeniem systemowym i płucnym (zespół Eisenmengera), schistosomiazą, przewlekłą niedokrwistością hemolityczną, nadciśnienie płucne noworodków);
- grupa 1A – zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna
- grupa 2 – nadciśnienie płucne zależne od niewydolności lewej komory serca (skurczowej, rozkurczowej, związanej z wadami zastawkowymi)
- grupa 3 – nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii (POChP, śródmiąższowe choroby płuc, inne choroby płuc, zaburzenia oddychania w czasie snu, przebywanie na dużych wysokościach, anomalie rozwojowe)
- grupa 4 – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne

- grupa 5 – nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach (zaburzenia hematologiczne [choroby mieloproliferacyjne, stan po splenektomii], choroby układowe [zapalenia naczyń, sarkoidoza, histiocytoza z komórek Langerhansa], limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza, choroby metaboliczne [glikogenozy, choroba Gauchera, choroby tarczycy], wady wrodzone bez przecieku lewo-prawego, guzy, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona hemodializą). [Szczeklik 2013]

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP; ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) cechuje się obecnością przedwłośniczkowego NP (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg, pojemność minutowa - prawidłowa albo zmniejszona), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego NP, np. w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP lub innych sporadycznie występujących chorób.

TNP obejmuje różne postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym. W definicji TNP u dzieci, zwłaszcza TNP w przebiegu wrodzonych wad serca, należy uwzględnić również współczynnik naczyniowego oporu płucnego > 3 jednostek Wooda $\times m^2$. [Cerro 2011, Takatsuki 2013]

Grupa robocza *Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI)* opracowała osobną klasyfikację kliniczną nadciśnienia płucnego dla dzieci, którą zaprezentowano w Panamie w lutym 2011 roku. [Cerro 2011]

Tabela 4 Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego u dzieci (Pulmonary Vascular Research Institute, 2011) – opracowanie wnioskodawcy

Kategoria	Opis
1	prenatalna lub rozwojowa choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych
2	okołoporodowe niedostosowanie naczyń płucnych
3	dziecięce choroby układu krążenia
4	dysplazja oskrzelowo-płucna
5	izolowana dziecięca choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych lub izolowane dziecięce tętnicze nadciśnienie płucne
6	wieloczynnikowa choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych w przebiegu zespołu wad wrodzonych
7	dziecięca choroba płuc
8	dziecięca choroba zakrzepowo-zatorowa
9	ekspozycja dziecka na niedotlenienie hipobaryczne
10	dziecięca choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych związana z innymi chorobami systemowymi

Stopień zaawansowania choroby ocenia się na podstawie skali czynnościowej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Skala ta jest zmodyfikowaną klasyfikacją Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), w której objawy dostosowano do specyfiki chorób prowadzących do NP. Wyróżnia się 4 klasy czynnościowe (FC, ang. *functional class*) wg WHO:

Tabela 5 Klasy czynnościowe WHO – na podstawie Szczeklik 2013

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

Do rozwoju wysokiego, nieodwracalnego nadciśnienia płucnego prowadzi między innymi **zespół Eisenmengera** (ZE, inaczej: naczyniowa choroba płuc, PVD) będący chorobą wtórną do lewo-prawego przecieku wewnątrz serca lub między pniami tętniczymi i zwiększonego przepływu płucnego. [Szczeklik 2013]

Epidemiologia

Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w każdym wieku, zarówno u dzieci i młodzieży, jak i w dorosłej fazie życia. [PTK 2009, Takatsuki 2013, Haworth 2010]

W oparciu o dane rejestru holenderskiego roczna zapadalność na NP, idiopatyczne TNP oraz TNP w przebiegu wrodzonych wad serca wynosi odpowiednio 63,7, 0,7 oraz 2,2 przypadków na 1 mln dzieci, natomiast częstość występowania TNP w przebiegu wrodzonych wad serca - 15,6/mln dzieci. [van Loon 2011] Podobnie, zapadalność na idiopatyczne TNP oraz chorobowość wg krajowych rejestrów Wielkiej Brytanii jest równa odpowiednio 0,48 i 2,1 przypadków na milion dzieci rocznie. [Moledina 2010] Z kolei w oparciu o dane francuskiego rejestru, częstość występowania przewlekłego nadciśnienia płucnego szacuje się na 3,7/mln dzieci. [Fraisse 2010]

Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 01.11.2013 r. liczba dzieci z TNP w Polsce wynosi 113 pacjentów (w tym 48 z zespołem Downa). Chorobowość i zapadalność na TNP w populacji dzieci w Polsce oszacowano na odpowiednio 13,8-15,8/mln i 3,3/mln/rok, podczas gdy rejestry europejskie wskazują na odpowiednio 3,7-5/mln i 1-2,2/mln/rok. [Kurzyzna 2013]

Zgodnie z rejestrem szwajcarskim, średni wiek w momencie rozpoznania TNP u dzieci wynosi 3 lata. [Fasnacht 2007] Niektóre raporty wskazują, że podobnie jak u dorosłych, TNP występuje częściej u dziewczynek niż chłopców (1,8:1,0). [Widlitz 2003]

Pozostałe informacje przedstawione poniżej dotyczą populacji ogólnej lub populacji dorosłych.

Dane historyczne wskazują, że pierwotne NP występowało z częstością 1-2/mln/rok, z czego ok. 10% stanowiły postaci rodzinne. Nowsze dane epidemiologiczne z Francji pokazują, że TNP i idiopatyczne TNP występują u odpowiednio 15/mln i 5,9/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 2,4/mln/rok. [Humbert 2006] Na wyniki francuskiego badania epidemiologicznego w swoich opiniach i rekomendacjach powołuje się również AOTM. [Uchwała AOTM 2008, SRP Volibris 2012, SRP Adcirca 2013]

Dane pochodzące ze Szkocji i innych krajów potwierdzają, że chorobowość TNP mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy. W rejestrze francuskim u 39,2% chorych rozpoznano idiopatyczne TNP i 3,9% - TNP w wywiadzie rodzinnym. W podgrupie APAH 15,3% osób miało choroby tkanki łącznej (głównie sklerodermię), 11,3% – wady wrodzone serca, 10,4% – NP, 95% – TNP związane z przyjmowaniem leków anorektycznych i 6,2% – zakażenie HIV. [PTK 2009, Humbert 2006]

Inne dane wskazują, że zapadalność na TNP oraz chorobowość na Zachodzie wynosi odpowiednio 1,5-5/mln/rok i 15-26/mln. Wskaźnik występowania TNP u kobiet wynosi 1,7-1,9, natomiast mężczyzn – 1,0, z dominacją kobiet młodych, u których czas od wystąpienia objawów do rozpoznania wynosi 3 lata. [Humbert 2006, Peacock 2007]

Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 01.11.2013 r. liczba dorosłych pacjentów w Polsce z TNP wyniosła 571, nowych pacjentów – 111, zgonów ogółem – 49, chorobowość oszacowano na 15,0/mln, zapadalność – 2,8/mln/rok, natomiast śmiertelność – 8,5%/rok. [Kurzyzna 2013] Dla porównania, wg stanu na 01.11.2012 r., liczba dorosłych pacjentów w Polsce z TNP wyniosła 486, nowych pacjentów – 97, zgonów ogółem – 40, zapadalność oszacowano na 2,5/mln/rok, chorobowość - 12,7/mln, natomiast śmiertelność - niecałe 9%/rok. Co więcej, w styczniu 2008 r. w Polsce odnotowano 191 dorosłych pacjentów z TNP (chorobowość: 5,2/mln), a w czerwcu 2010 r. – 300 dorosłych pacjentów z TNP (chorobowość 7,9/mln). [Kurzyzna 2012]

TNP ze względu na rzadkie występowanie zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje w USA, Australii i Japonii za chorobę ultraradką. Podobnie w Polsce, na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultraradkich (częstość występowania ≤ 1 przypadek na 50 000 osób). [SRP Volibris 2012, SRP Adcirca 2013]

Zgodnie z danymi AOTM z 2008 r. roczna zapadalność na TNP wynosiła 2-4/mln/rok, w tym w Polsce na idiopatyczne TNP zapadało rocznie ok. 60 osób. Odnosząc dane uzyskane we Francji do populacji polskiej, chorobowość w odniesieniu do TNP oszacowano na 600 przypadków w skali kraju. Pod opieką sześciu specjalistycznych ośrodków w Polsce pozostawało wówczas 308 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. [Uchwała AOTM 2008]

TNP jest rozpoznawane u pacjentów w wieku ok. 37 lat, choć może wystąpić w każdej fazie życia (dane z rejestrów USA wskazują na najczęstsze zachorowania pomiędzy 40-50 rokiem życia), przy czym największa częstość zachorowań wśród kobiet przypada na trzecią dekadę życia, zaś u mężczyzn – na czwartą. Kobiety chorują ok. 1,7 razy częściej niż mężczyźni. Rozpoznanie najczęściej następuje w momencie, gdy pacjenci znajdują się w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO. [Uchwała AOTM 2008, McLaughlin 2009] Z kolei pierwotne nadciśnienie płucne najczęściej występuje po czwartej dekadzie życia i dwukrotnie częściej dotyczy kobiet, zwłaszcza rasy czarnej. [Czajkowski 2006]

Na podstawie danych Polskiego Stowarzyszenia Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół idiopatyczne TNP występuje u 1-2 osób na milion w populacji ogólnej na rok. W Polsce zapada na tę chorobę około 38-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe choroby i sytuacje prowadzące do rozwoju

tętniczego nadciśnienia płucnego zapadalność ogółem na tę chorobę wynosi około 4-5 przypadków na milion osób w populacji ogólnej na rok (140-175 zachorowań na rok). Średnia wieku pacjentów z samoistnym TNP nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni. [<http://phapolska.org/> - dostęp 02.01.2014 r.].

NP występuje często w twardzinie układowej (największe ryzyko rozwoju NP spośród układowych chorób tkanki łącznej), zwłaszcza w postaci ograniczonej (zespół CREST) – u 10-35% chorych. Stosunkowo często NP pojawia się również w toczeniu rumieniowatym układowym (ok. 7%), reumatoidalnym zapaleniu stawów i mieszanej chorobie tkanki łącznej. NP w przebiegu uszkodzenia wątroby i nadciśnienia wrotnego występuje u 2% chorych z marskością wątroby i u 4% kierowanych do przeszczepienia wątroby. Zakażenie HIV jest powikłane rozwojem NP w 0,5% przypadków. Leki zmniejszające łaknienie (fenfluramina i deksfenfluramina – wycofane z rynku) działające na wychwyt zwrotny serotoniny wywoływały nadciśnienie płucne u 0,006-0,01% osób już po 3 tygodniach ich przyjmowania. Uwzględniając wszystkie podtypy TNP, rocznie w Polsce można oczekiwać ok. 200 nowych zachorowań (5-6/miln osób w populacji ogólnej). U ok. 25% chorych z łagodną i umiarkowaną hipoksemią w ciągu 6 lat rozwija się NP, zwykle o łagodnym przebiegu, natomiast u ok. 4% chorych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej rozwija się zakrzepowo-zatorowe NP. [Szczeklik 2012]

Należy spodziewać się wzrostu wskaźników zapadalności na TNP i chorobowości w Polsce w związku z rozwojem metod diagnostycznych i większej dostępności nowoczesnych leków przedłużających życie chorych. [Szczeklik 2012]

Zespół Eisenmengera

Częstość rozwoju zespołu Eisenmengera u osób z wrodzoną wadą serca zależy od lokalizacji i nasilenia przecieku. Wśród prostych wad serca najczęściej do nieodwracalnego NP prowadzi: ubytek w przegrodzie międzykomorowej, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i drożny przewód tętniczy. [Szczeklik 2005]

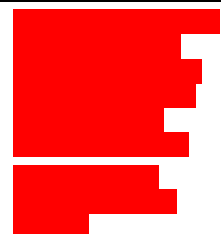
Szacunkowa częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (CHD) wynosi około 6-10/1000 urodzeń żywych, szacuje się też że 4-15% pacjentów z chorobą wieńcową rozwinię TNP. We francuskim Krajowym Rejestrze PAH, TNP związane z CHD było drugą najczęściej występującą formą TNP (TNP w chorobie tkanki łącznej). Dane z rejestru europejskich badań wskazują, że całkowita częstość występowania TNP u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową plasuje się na poziomie 4-28%, a częstość występowania zespołu Eisenmengera na poziomie 1-6%. Częstość występowania TNP u pacjentów z chorobą wieńcową jest różna w zależności od rozmiaru i lokalizacji defektów serca. W holenderskim rejestrze CONCOR, obejmującym zarówno chorych po korekcji, jak i chorych bez korekcji wad, wskaźnik częstości występowania TNP wahał się od 3% u chorych z przetrwałym przewodem tętniczym do 100% u pacjentów z oknem w płucnym pniu tętniczym. Ryzyko wystąpienia zespołu Eisenmengera również zależy od bazowej wady serca i wynosi: 10-17% u pacjentów z ubytkiem w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ang. *atrial septal defect*, ASD), 50% u pacjentów z ubytkiem przegrody międzykomorowej (ang. *ventricular septal defect*, VSD), 90% u pacjentów z nieskorygowanym operacyjnie wspólnym kanałem przedsionkowo-komorowym (ubytek poduszczyka wsierdza, ubytek przegrodowo-komorowy, ang. *atrioventricular septal defect*, AVSD) i blisko 100% u pacjentów ze wspólnym pniem tętniczym (ang. *persistent truncus arteriosus*, PTA). [D'Alto 2012]

Tabela 6 Oszacowanie populacji przez ekspertów praktyki klinicznej

Ekspert	Opinia	Liczba dzieci kwalifikujących się do II linii leczenia – terapii skojarzonej	Pacjenci dorośli z II klasa WHO	Pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera
<p>Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Instytut "Centrum Zdrowia Matki Po ki" w Łodzi Klinika Kardiologii</p>	<p>W woj. I ośrodku łódzkim szacowana ilość pacjentów wynosi około 50 z roczną zapadalnością 5/rok. W skali kraju liczba trudna do oszacowania.</p>			
<p>[REDAKTOWANE]</p>			Okolo 50 pacjentów	Okolo 50 pacjentów
<p>[REDAKTOWANE]</p>			<p>Liczbę nowych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w II klasie czynnościowej szacuje na ok. 15 - 20 chorych rocznie. Równocześnie zapewne należy brać pod uwagę podobną liczbę pacjentów pozostających w tej chwili bez leczenia w ramach programu, często samofinansujących terapię generycznymi postaciami sildenafilu. Wśród takich pacjentów największą grupę zapewne stanowią będą pacjenci z Zespołem Eisenmengera</p>	<p>Obecnie ok. 200 chorych z Zespołem Eisenmengera otrzymuje terapię bosentanem w ramach PL NFZ. Ci pacjenci najprawdopodobniej będą kontynuować to leczenie. Liczba nowych chorych z Zespołem Eisenmengera kwalifikująca się do programu jest trudna do oceny. Należy się jednak liczyć z populacją chorych z rozpoznaniem zespołu Eisenmengera, którzy nie byli w ramach programu z powodu II klasy czynnościowej WHO. Jest to zapewne populacja większa niż w obrębie innych podgrup TNP</p>
<p>Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny</p>	<p>Nadciśnienie płucne u dzieci jest chorobą bardzo rzadką o bardzo poważnym rokowaniu. Jej leczenie wymaga właściwie opracowanego i kontrolowanego protokołu i przeprowadzane powinno być w wyspecjalizowanych ośrodkach dysponujących sprzętem, wykwalifikowanym personelem oraz posiadających niezbędne doświadczenie. Leczenie nadciśnienia płucnego u dzieci jest leczeniem bardzo</p>	<p>W odpowiedzi na zapytanie dotyczące liczby dzieci kwalifikujących się do II linii leczenia – terapii skojarzonej informuję, że liczba pacjentów wymagających takiego leczenia jest trudna do oszacowania, głównie z powodu braku wyników badań oceniających dotychczasową skuteczność monoterapii oraz z powodu braku informacji na temat całej populacji dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce. Z własnego doświadczenia wynika , w</p>		

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Ekspert	Opinia	Liczba dzieci kwalifikujących się do II linii leczenia – terapii skojarzonej	Pacjenci dorośli z II klasa WHO	Pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera
	kosztownym zarówno ze względu na cenę preparatów farmaceutycznych jak i zakres badań które powinny być wykonywane w celu oceny wyników i monitorowania leczenia. Objęcie tej terapii programem lekowym gwarantuje właściwą kwalifikację do leczenia jak i należyłą kontrolę procesu leczenia. Brak finansowania ze środków publicznych uniemożliwi leczenie większości dzieci ze względu na bardzo wysokie koszty leczenia niemożliwe do zaakceptowania przez rodziców.	populacji dzieci leczonych Bosentanem (dotychczasowy program lekowy) u około 20 – 30 % nie uzyskuje się przewidywanego wyniku leczenia. Pacjenci ci są potencjalnymi kandydatami do włączenia terapii skojarzonej.		
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II	Wg danych prezentowanych na stronie internetowej Sekcji Krążenia Płucnego PTK w 2013 roku leczonych z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego było 571 pacjentów dorosłych oraz 113 dzieci. W ciągu roku do leczenia zostało włączonych 111 nowych pacjentów a 49 zmarło. Dane te dotyczą pacjentów w klasie czynnościowej III i IV wg WHO. Liczba ta może nieco wzrosnąć jeśli do programu włączy się pacjentów w klasie czynnościowej II wg WHO. Przyrost ten będzie jednak nieznaczny ponieważ chorobowość w Polsce jest obecnie porównywalna z chorobowością w innych krajach europejskich.	Oszacowanie populacji dzieci kwalifikujących się do II linii leczenia- w ramach terapii skojarzonej opartej na sildenafilu(skojarzenie z bosentanem). Wg danych prezentowanych na stronie internetowej Sekcji Krążenia Płucnego PTK w 2013 roku leczonych z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego było 113 dzieci. Chorobowość wynosi 15/mln a zapadalność 3,3/mln/rok. Większość pacjentów - około 80-90% stosujących bosentan wymaga dodania sildenafilu w celu osiągnięcia celów terapeutycznych w nadciśnieniu płucnym.		
Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej w Woj. Wie kopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP	Wg dostępnych, przybliżonych danych w Polsce leczonych jest ok.120-130 dzieci z HP (w 9 ośrodkach kardiologii dziecięcej). Zapadalność: 3,3/ milion dzieci/rok Chorobowość: 13,8-15,8/milion dzieci Dane podane na 3 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK. Białystok 8-9 listopada 2013r (Liczba dzieci z HP 113– stan na 1.11.2012r)	oszacowanie populacji dzieci kwalifikujących się do II linii leczenia – w ramach terapii skojarzonej opartej na sildenafilu W naszym Ośrodku będzie to 2-3 pacjentów. Do tej pory w związku z brakiem refundacji nie brano pod uwagę terapii skojarzonej w II linii leczenia. Trudno mi odpowiedzieć wiarygodnie ile dzieci w Polsce będzie wymagało leczenia skojarzonego		
lek. med Wioletta Korzeluch Konsultant wojewódzki	Roczna liczba nowych przypadków tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce wynosi ok. 130 zachorowań (ok. 100 u			

Ekspert	Opinia	Liczba dzieci kwalifikujących się do II linii leczenia – terapii skojarzonej	Pacjenci dorośli z II klasa WHO	Pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera
– kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy	dorośli i ok. 30 u dzieci).			
	Jak wynika z zebranych przeze mnie danych we wrześniu 2013 (byłam wówczas konsultantem krajowym ds. kardiologii dziecięcej) we wszystkich ośrodkach kardiologii dziecięcej w Polsce jest leczonych około 100 dzieci z nadciśnieniem płucnym. Średnio co miesiąc przybywa 1 pacjent. Sildenafil jest tańszy niż aktualnie refundowany bosentan i w tej sytuacji niemal 100% dzieci z nadciśnieniem płucnym powinno go otrzymywać (w monoterapii lub terapii skojarzonej z bosentanem).			
Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD	Dane konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej wrzesień 2013: we wszystkich ośrodkach referencyjnych w Polsce jest leczone ok. 100 dzieci z nadciśnieniem płucnym, średnio przybywa 1 pacjent na miesiąc. Niemal wszystkie dzieci z nadciśnieniem płucnym powinny otrzymywać sildenafil w monoterapii lub terapii skojarzonej z bosentanem.			
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysocki Konsultant wojewódzki – Kardiologia Klinika Kardiologii UM	Zapadalność na tętnicze nadciśnienie płucne wynosi ok. 4-5 osób na milion mieszkańców rocznie a średnia przeżycia wynosi ok. 35 lat.			

Etiologia i patogeneza

Wspólną cechą wszystkich chorób zaliczonych do grupy tętniczego NP jest dysfunkcja śródbłonna drobnych tętniczek płucnych. Polega ona z jednej strony na proliferacji komórek i mechanicznym ograniczeniu łożyska naczyniowego, a z drugiej - na dysfunkcji wydzielniczej, manifestującej się zaburzeniem równowagi pomiędzy substancjami powodującymi skurcz i rozkurcz naczyń, a także proliferacją i apoptozą komórek. Dysfunkcja komórek śródbłonna wyraża się zmniejszonym wydzielaniem prostacykliny i tlenu azotu oraz nadmierną produkcją endoteliny.

W badaniu histologicznym stwierdza się proliferację komórek śródbłonna, przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek, wtórną zakrzepicę oraz tzw. zmiany splotowate, uważane za patognomiczne dla chorób z grupy tętniczego NP. [Szczeklik 2005]

Tętnicze nadciśnienie płucne może rozwinąć się zależnie od współwystępujących chorób. Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą sporadycznie, bez obciążonego w kierunku TNP wywiadu rodzinnego i bez znanego czynnika wyzwalającego. Gdy TNP występuje rodzinnie, w co najmniej 70% przypadków wykrywa się mutacje linii zarodkowych w zakresie genu receptora typu 2. morfogenetycznego białka kości. Mutacje tego genu można też wykryć w 11–40% przypadków pozornie sporadycznych; jest to główny czynnik genetycznie predysponujący do rozwoju TNP. [PTK 2009, Halawa 2005]

Nie stwierdzono wyraźnych różnic między patomechanizmami rozwoju TNP u dzieci i dorosłych. [PTK 2009]

U dzieci główną przyczyną rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego są wrodzone wady serca (>50%). Ponadto, często rozpoznawaną postacią TNP u dzieci i młodzieży jest idiopatyczne oraz dziedziczne TNP. [Takatsuki 2013, Haworth 2010]

W Polsce u 49-43% dzieci z TNP występuje TNP w przebiegu wrodzonych wad serca, 42-37% - TNP w przebiegu wrodzonych wad serca po operacji, 15-13% - IPA, 7-6% - inne postaci TNP. [Kurzyńska 2013]

Wykryto także szereg czynników ryzyka rozwoju TNP, wśród których wyróżniono:

- Czynniki pewne – fenfluramina, deksfenfluramina, płeć, zakażenie HIV;
- Czynniki bardzo prawdopodobne – amfetamina, L-tryptofan, nadciśnienie wrotne, kolagenowe schorzenia naczyń, wrodzone przetoki systemowo–płucno–sercowe;
- Czynniki prawdopodobne - meta-amfetamina, kokaina, chemioterapeutyki, ciąża, nadciśnienie układowe, schorzenia tarczycy. [Halawa 2005]

Zespół Eisenmengera

Zespół Eisenmengera stanowi powikłanie prostych i złożonych wad przeciekowych, często występuje od dzieciństwa, w wieku dorosłym dotyczy głównie chorych z przeciekiem międzyprzedsionkowym i przetrwałym przewodem tętniczym. [Szczeklik 2013]

Obraz kliniczny

Głównym objawem NP niezależnie od etiologii, jest postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku. W początkowym okresie choroby objawy są nieswoiste i często niewielkie, a nawet w zaawansowanej fazie duszność spoczynkowa często nie występuje. [Szczeklik 2005]

Obserwuje się postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością lub męczliwością, osłabienie, zmęczenie, bóle w klatce piersiowej, omdlenia i wzdęcia brzucha są najczęściej wymienianymi objawami TNP. Poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze, sinica centralna i obwodowa, przesięki w jamach opłucnej i worku osierdziowym, puchlina brzuszna, chłodne kończyny, zasłabnięcie w czasie wykonywania wysiłku cechują pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą. Utrzymujące się przekrwienie bierne narządów jamy brzusznej prowadzi do braku apetytu, wyniszczenia chorych, a w skrajnych przypadkach do rozwoju zastoinowej marskości wątroby. Może wystąpić chryпка związana z porażeniem nerwu kraniowego wstecznego w wyniku ucisku przez poszerzone tętnice płucne. Wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej często występuje objaw Raynauda, który stwierdza się również u ok. 14% chorych z idiopatycznym NP. U 50% chorych z idiopatycznym NP występują cechy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. W wywiadzie należy również uwzględnić przyjmowanie leków zmniejszających łąknienie, objawy obturacyjnego bezdechu sennego oraz rodzinne występowanie chorób naczyń płucnych, zwłaszcza w młodym wieku. [Szczeklik 2012, PTK 2009, Halawa 2005]

Do objawów przedmiotowych TNP należą:

- objawy prawokomorowej niewydolności serca,
- szmery niedomykalności zastawki trójdzielnej lub płucnej,

- głośny II ton serca nad zastawką płucną,
- trzeci ton prawokomorowy,
- unoszenie skurczowe prawej komory,
- sinica centralna jako objaw choroby płuc lub prawo-lewego przecieku przez ubytek przegrody serca albo drożny otwór owalny,
- palce pałeczkowate, sugerujące chorobę płuc lub wrodzoną wadę serca,
- objawy przewlekłej niewydolności żylniej, a zwłaszcza zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych, mogące sugerować etiologię zakrzepowo-zatorową,
- szmer naczyniowy słyszalny w okolicy międzyłopatkowej (zakrzepowo-zatorowe NP). [Szczeklik 2012, PTK 2009, Halawa 2005]

Zmiany patologiczne w TNP dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych (< 500 µm średnicy). Obejmują: przerost błony środkowej, proliferację i włóknienie błony wewnętrznej (koncentryczne, ekscentryczne), pogrubienie przydanki z umiarkowanymi naciekami okołonaczyniowymi, zmiany złożone (splotowate, poszerzenia naczyń) i zakrzepowe. Żyły płucne typowo pozostają niezmienione. [PTK 2009]

Objawy u dzieci z TNP są niespecyficzne. U niemowląt z idiopatycznym TNP często obserwuje się: słaby apetyt, zahamowanie rozwoju, przyspieszony oddech, rozdrażnienie z powodu niskiej wydolności serca. U starszych dzieci objawy są podobne jak u dorosłych: nietolerancja wysiłku z powodu duszności oraz rzadziej ból w klatce piersiowej. Najczęstszym objawem w początkowej fazie idiopatycznego TNP i TNP w przebiegu chorób serca jest duszność wysiłkowa. Stany przedomdleniowe i omdlenia są częstsze u dzieci z idiopatycznym i rodzinnym TNP w porównaniu z TNP w przebiegu wrodzonych wad serca. W idiopatycznym TNP oraz TNP w przebiegu wrodzonych wad serca mogą wystąpić drgawki z powodu niedotlenienia, przez co często błędnie diagnozowana jest padaczka. [Barst 2012, Berger 2012]

Zespół Eisenmengera

Charakterystyczne objawy dla zespołu Eisenmengera to:

1. Objawy podmiotowe: znaczne ograniczenie tolerancji wysiłku, uczucie braku powietrza nasilające się w czasie wysiłku, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej; przy wysokim hematokrycie objawy zespołu lepkości, krwioplucie, krwotok z dróg oddechowych; w stadium zaawansowanym omdlenia.
2. Objawy przedmiotowe: sinica centralna, palce pałeczkowate, uwypuklenie okolicy przedsercowej, wyczuwalny palpacyjnie II ton serca; wzmocnienie II tonu nad tętnicą płucną; III ton; w razie przerostu prawej komory – IV ton; zanik szmerów wtórnych do wady leżącej u podstawy zespołu, np. ciągłego szmeru w przetrwałym przewodzie tętniczym lub skurczowego w ubytku międzykomorowym; często cichy szmer skurczowy przy lewym brzegu mostka, prawdopodobnie wtórny do poszerzenia pnia płucnego; dość cichy szmer protomezodiastoliczny przy niedomykalności zastawki pnia płucnego będącej następstwem wysokiego naczyniowego oporu płucnego (szmer Grahama Steella). [Szczeklik 2013]

Diagnostyka

W diagnostyce TNP zalecane są następujące badania:

- badania laboratoryjne: gazometria krwi tętniczej, badania krwi, badania immunologiczne (przeciwciała przeciwjadrowe, anti-HIV), wskaźniki uszkodzenia wątroby;
- elektrokardiografia (EKG);
- rentgenografia (RTG) klatki piersiowej;
- badania czynnościowe układu oddechowego: spirometria, pletyzmografia, pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla;
- echokardiografia;
- scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc;
- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej:
 - tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR),
 - tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym,
 - spiralna tomografia komputerowa tętnic płucnych,

- arteriografia płucna;
- cewnikowanie: tętnicy płucnej, prawego serca.
- test reaktywności naczyń płucnych;
- obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym;
- ultrasonografia jamy brzusznej;
- ocena wydolności wysiłkowej. [Szczeklik 2012, PTK 2009, Halawa 2005]

Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS/ISHLT 2009, u dzieci należy rozważyć taką samą diagnostykę, jaką zaleca się u dorosłych. [Galiè 2009]

Arbitralne kryteria oceny obecności NP na podstawie maksymalnej prędkości strumienia fali zwrotnej trójdzielnej i skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej na podstawie wskaźników dopplerowskich (przy założeniu prawidłowego ciśnienia w prawym przedsionku równego 5 mmHg) oraz dodatkowe parametry echokardiograficzne sugerujące NP przedstawiono w tabeli poniżej. [PTK 2009]

Tabela 7 Kryteria oceny obecności NP w oparciu o parametry echokardiograficzne (PTK 2009) – opracowanie wnioskodawcy

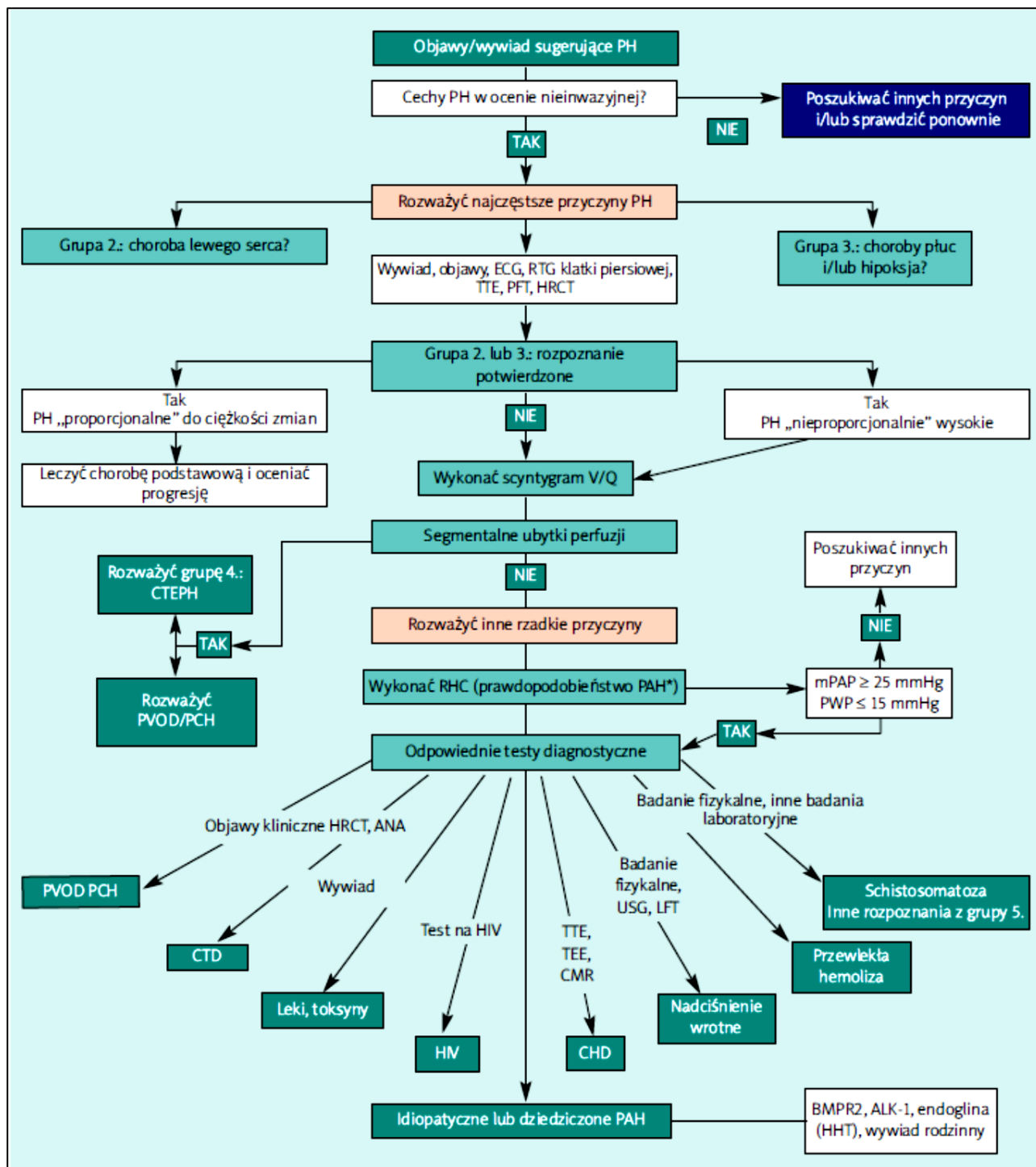
NP	Opis	Klasa	Poziom
mało prawdopodobne	TRV \leq 2,8 m/s, ciśnienie skurczowe w PA \leq 36 mmHg i nie stwierdza się innych odchyłeń sugerujących NP	I	B
możliwe	TRV \leq 2,8 m/s, ciśnienie skurczowe w PA \leq 36 mmHg, ale inne odchylenia echokardiograficzne wskazują na obecność NP	IIa	C
	TRV 2,9–3,4 m/s, ciśnienie skurczowe w PA 37–50 mmHg, gdy inne wskaźniki echokardiograficzne wskazują lub nie wskazują na NP	IIa	C
prawdopodobne	TRV $>$ 3,4 m/s, ciśnienie skurczowe w PA $>$ 50 mmHg, gdy inne wskaźniki echokardiograficzne wskazują lub nie wskazują na NP	I	B
	Wysiłkowa echokardiografia dopplerowska nie jest wskazana jako badanie przesiewowe w kierunku NP	III	C

Skróty: NP – nadciśnienie płucne; PA – tętnica płucna; TRV – maksymalna prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od identyfikacji częstszych postaci (grup klinicznych) NP (grupa 2. – choroby lewego serca, grupa 3. – choroby płuc), następnie odróżnia się grupę 4. – przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne, a wreszcie rozpoznaje rozmaite rodzaje NP: grupę 1. – IPAH, i 5. – TNP w przebiegu rzadkich chorób.

Tętnicze nadciśnienie płucne należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym zadyszki wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u osób bez wyraźnych czynników ryzyka oraz objawów częstych chorób układu krążenia i oddechowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobami towarzyszącymi i/lub czynnikami ryzyka rozwoju TNP, np. z obciążonym wywiadem rodzinnym, chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami serca, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, niedokrwistością hemolityczną lub przyjmujących leki lub toksyny, o których wiadomo, że mogą indukować TNP. [PTK 2009]

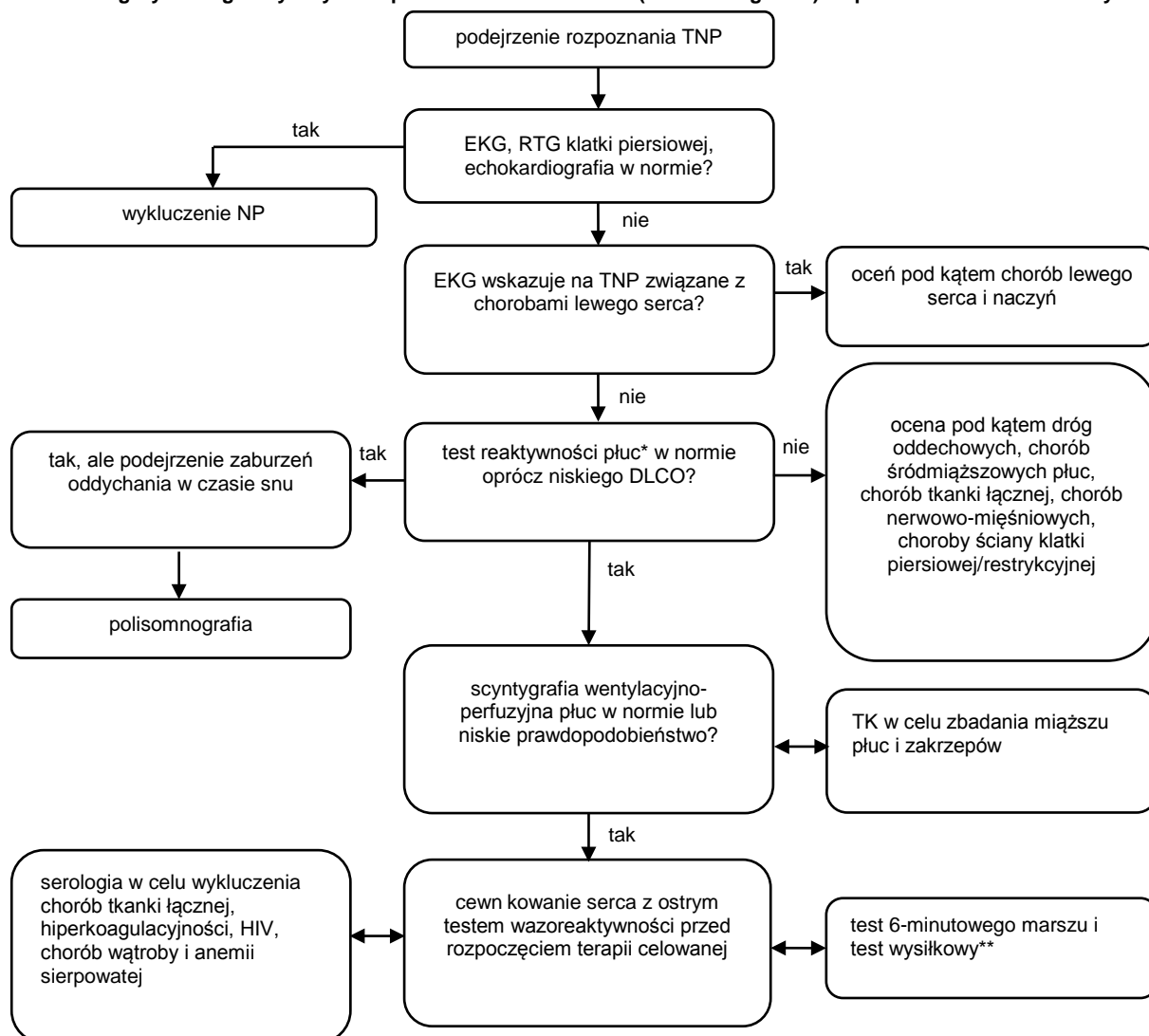
Tabela 8 Algorytm diagnostyczny w rozpoznawaniu TNP – źródło: PTK 2009



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

Poniżej przedstawiono algorytm diagnostyczny przeznaczony dla dzieci z TNP.

Tabela 9 Algorytm diagnostyczny w rozpoznawaniu TNP u dzieci (Rosenzweig 2009) – opracowanie wnioskodawcy



DLCO – pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; EKG – elektrokardiografia; HIV - ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); RTG – rentgenografia; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne.

* w przypadku braku możliwości uzyskania wiarygodnych wyników u małego dziecka oraz wysokiego prawdopodobieństwa występowania choroby płuc, pacjent może wymagać dalszego obrazowania płuc;

** u dzieci w wieku powyżej 7 lat zazwyczaj można wiarygodnie ocenić tolerancję wysiłku i wydolność w związku z wykonywaną diagnostyką.

Zespół Eisenmengera

Rozpoznanie ZE opiera się na stwierdzeniu wysokiego naczyniowego oporu płucnego nieobniżającego się po zastosowaniu środka rozszerzającego naczynia (tlen, tlenek azotu) u chorego z przeciekową wadą serca. Diagnostyka inwazyjna, gdy ocena nieinwazyjna sugeruje możliwość korekcji chirurgicznej wady.

Wśród badań pomocniczych stosowane są:

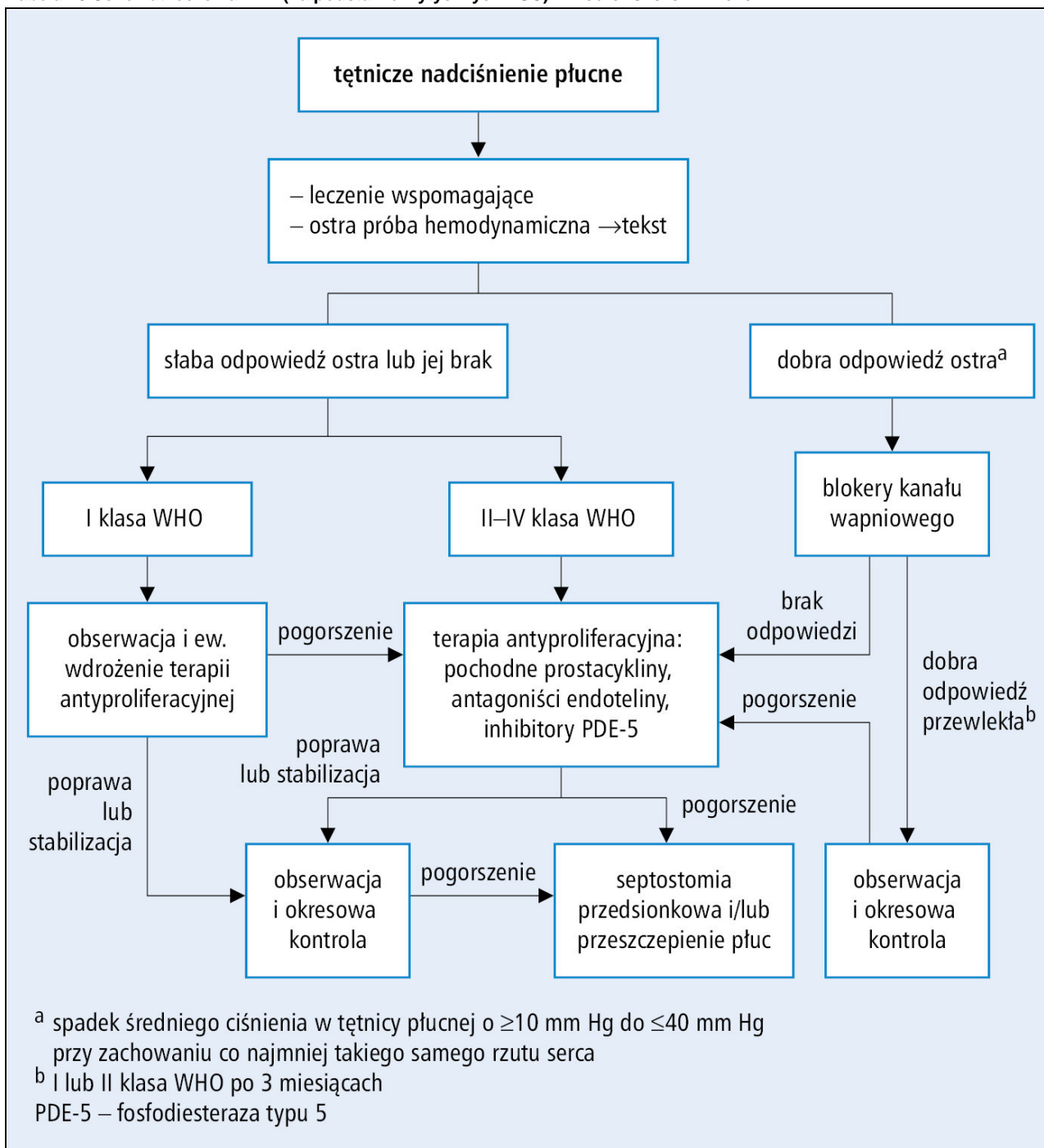
1. Badania laboratoryjne: zmiany wtórne do hipoksemii; SaO₂ zwykle <90%.
2. EKG: cechy powiększenia prawego przedsionka, cechy przerostu i przeciążenia prawej komory, niepełny blok prawej odnogi pęczka Hisa (przy ubytku międzyprzedsionkowym).
3. RTG klatki piersiowej: sylwetka serca różnej wielkości, zależnie od wady podstawowej i zaawansowania PVD, wyraźnie zmniejszony naczyniowy przepływ płucny, naczynia wnekowe mogą być szerokie.
4. Echokardiografia: przerost prawej komory, inne zmiany zależne od zaawansowania zespołu, np. niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych; badanie przezprzelykowe może wykryć zakrzepicę proksymalnych odcinków tętnic płucnych. [Szczeklik 2013]

Leczenie

Ocena chorego z podejrzeniem NP wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy NP i swoistej etiologii w obrębie grupy TNP oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych.

Najbardziej przekonujące dane dotyczą algorytmu leczniczego dla chorych z TNP znajdujących się w III i IV klasie WHO, w którym kluczową rolę odgrywa badanie reaktywności naczyń płucnych - ostra próba hemodynamiczna (schemat poniżej). [Szczeklik 2013]

Tabela 10 Schemat leczenia TNP (na podstawie wytycznych ESC) – źródło: Szczeklik 2013



Ogólne zasady postępowania w przypadku TNP przedstawiono poniżej.

1. Postępowanie ogólne:

- unikanie ciąży;
- szczepienia przeciwko grypie i pnemokokowemu zapaleniu płuc;

- nadzorowana rehabilitacja;
- wsparcie psychospołeczne;
- unikanie nadmiernej aktywności fizycznej;
- unikanie przebywania na dużych wysokościach (w tym podróży samolotem bez tlenoterapii);
- dieta (ograniczenie soli kuchennej).

2. Leczenie uzupełniające:

- leczenie przeciwkrzepliwe: warfaryna;
- leczenie moczopędne (diuretyki): furosemid, spironolakton i hydrochlorotiazyd;
- digoksyna;
- tlenoterapia.

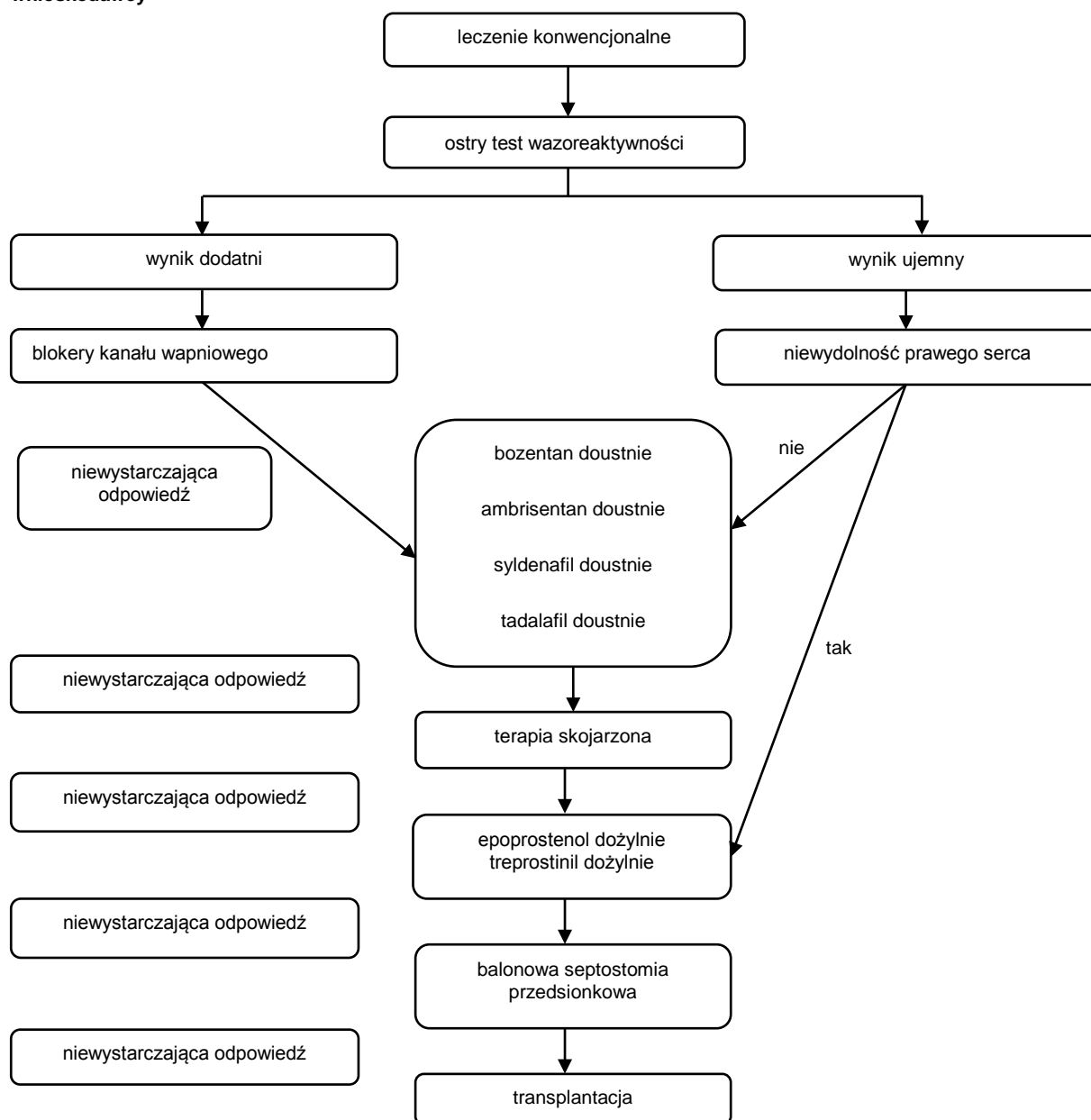
3. Leczenie farmakologiczne

- blokery kanału wapniowego (tylko u chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych na leki rozszerzające): nifedypina, diltiazem, werapamil;
- prostanoidy: epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost;
- blokery receptora endotelinowego: bozentan, ambrisentan, sitaksentan;
- inhibitory fosfodiesterazy: sildenafil, tadalafil;
- leczenie skojarzone.

6. Leczenie inwazyjne:

- balonowa septostomia przedsionkowa;
- endarterektomia płucna;
- przeszczepienie płuc lub płuc i serca. [Szczeklik 2012, PTK 2009, Halawa 2005, Damps-Konstańska 2007]

Poniżej przedstawiono algorytm terapeutyczny przeznaczony dla dzieci z ciężką postacią TNP.

Tabela 11 Algorytm terapeutyczny dla dzieci z ciężką postacią tętniczego nadciśnienia płucnego (Tissot 2010) – opracowanie wnioskodawcy

Zespół Eisenmengera

Ogólne zalecenia terapeutyczne w zespole Eisenmengera są bardzo zbliżone do tych dla NP i obejmują:

1. szczepienie przeciwko grypie co roku, przeciwko pneumokokom co 5 lat
2. zwracanie uwagi na objawy krwawienia
3. energiczne leczenie stanów zapalnych
4. unikanie odwodnienia, nadmiernego wysiłku fizycznego, przebywania na dużych wysokościach nad poziomem morza
5. zakaz palenia tytoniu
6. konsultacja z kardiologiem w razie jakiegokolwiek problemu zdrowotnego.

Natomiast leczenie w ZE skoncentrowane jest na:

1. Leczeniu zespołu lepkości: jeśli Ht >65%, po wykluczeniu niedoboru żelaza i odwodnienia → upust 250–500 ml krwi w ciągu 30–45 min i przetoczenie takiej samej objętości 0,9% NaCl.

2. Leczenie krwiopłucia: zwykle niepotrzebne, w zagrażających życiu sytuacjach (pęknięcie kolaterali aortalno-płucnej, tętnicy lub tętniczki płucnej) → przezskórna embolizacja lub zabieg operacyjny.
3. Leczenie nadciśnienia płucnego
4. Przeszczepienie płuc lub płuc i serca: u chorych z ciężką hipokseміą lub niewydolnością serca, bez przeciwwskazań do operacji, gdy ryzyko zgonu w ciągu roku >50%.
5. Leczenie hiperurykemii
6. Doustnej suplementacji żelaza w razie jego niedoboru. [Szczeklik 2013]

Rokowanie

Jednym z najsilniejszych wskaźników rokowniczych jest klasa czynnościowa, oceniana w 4-stopniowej klasyfikacji WHO.

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym NP wynosił 3 lata, u chorych w IV klasie czynnościowej <6 mies.; obecnie przy terapii „celowanej” jest lepszy (rok i 2 lata przeżywa odpowiednio ~90% i ~80% leczonych chorych z tętniczym NP). Przy zachowanej reaktywności naczyń płucnych 5 lat przeżywa 95% chorych. [Szczeklik 2013]

W określeniu rokowania pomocne są wyniki testów oceniających wydolność fizyczną (test 6-minutowego marszu, spiroergometryczna próba wysiłkowa), markery biochemiczne (m.in. stężenie peptydu natriuretycznego typu B, stężenie kwasu moczowego w surowicy, stężenia osoczowe sercowej troponiny T i I). Ponadto, wyniki badania echokardiograficznego oraz rezonansu magnetycznego serca dostarczają szeregu informacji o znaczeniu prognostycznym – do najistotniejszych należą pośrednie i bezpośrednie wskaźniki dysfunkcji prawej komory. [PTK 2009] W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki o znanej wartości prognostycznej, szeroko stosowane jako narzędzia w obserwacji.

Tabela 12 Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w TNP (PTK 2009) – na podstawie opracowania wnioskodawcy

Wskaźniki prognostyczne	Rokowanie lepsze	Rokowanie gorsze
objawy kliniczne niewydolności prawej komory (RV)	nie	tak
tempo narastania objawów	wolne	szybkie
omdlenie	nie	tak
klasa czynnościowa WHO	I, II	IV
pokonywany dystans w teście marszu sześciominutowego (6MWT)	dłuższy (> 500 m) - zależne od wieku	krótszy (< 300 m)
spiroergometryczna próba wysiłkowa	szczytowe pochłanianie tlenu > 15 ml/min/kg	szczytowe pochłanianie tlenu < 12 ml/min/kg
stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu	prawidłowe lub bliskie prawidłowego	bardzo wysokie i narastające
echokardiografia*	bez płynu osierdziowego TAPSE* > 2,0 cm	płyn osierdziowy TAPSE* < 1,5 cm
hemodynamika	RAP < 8 mmHg i CI ≥ 2,5 l/min/m ²	RAP > 15 mmHg lub CI ≤ 2,00 l/min/m ²

* wybrano amplitudę ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego i płyn osierdziowy, ponieważ można je określić u większości pacjentów; BNP – peptyd natriuretyczny typu B; CI – wskaźnik sercowy; RAP – ciśnienie w prawym przedsionku; TAPSE – amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego

Między pacjentami o dobrym i złym rokowaniu mieści się grupa pośrednia, w której ocena rokowania jest trudniejsza. W takich przypadkach należy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki, takie jak wiek, etiologia i choroby współistniejące. [PTK 2009]

Zgodnie z rejestrem *National Institutes of Health (NIH) Primary Pulmonary Hypertension* z 1991 roku, średnie przeżycie dzieci z IPAH przed wprowadzeniem terapii celowanych od momentu rozpoznania wynosiło 10 miesięcy i było krótsze w porównaniu do dorosłych (2,8 lat).[PTK 2009, Takatsuki 2013, Haworth 2010, D'Alonzo 1991] W 1-ośrodkowym badaniu kohortowym z 1995 roku wykazano, że średnie przeżycie dzieci i dorosłych bez odpowiedniego leczenia celowanego jest podobne (4,12 lat vs 3,12 lat).[Sandoval 1995] Inne dane wskazują na 5- i 10-letnie przeżycie u odpowiednio 97% i 78% dzieci z IPAH.[Yung 2004] W związku z rozwojem terapii rozszerzających naczynia płucne, średnie przeżycie dzieci i dorosłych uległo znacznej poprawie: 1-, 3- i 5-letnie przeżycie u dzieci z TNP zgodnie z rejestrem U.S. REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH disease management*) wynosi odpowiednio 96±4%, 84±5% i 74±6%.

Nie wykazano istotnych różnic w 5-letnim przeżyciu u chorych z idiopatycznym/rodzinnym TNP (75±7%) oraz TNP w przebiegu wrodzonych wad serca (71±13%). [Barst 2012] Dodatkowo, w retrospektywnym badaniu UK *Pulmonary Hypertension Service for Children* wykazano 1-, 3- i 5-letnie przeżycie u dzieci z IPAH na poziomie odpowiednio 85,6%, 79,9% i 71,9%, natomiast APAH - 92,3%, 83,8% i 56,9%. [Haworth 2009] W osobnym raporcie z Wielkiej Brytanii wskazano na 1-, 3- i 5-letnie przeżycie dzieci z IPAH na poziomie odpowiednio 89%, 84% i 75%, podczas gdy przeżycie wolne od przeszczepu wynosiło odpowiednio 89%, 76% i 57%. [Moledina 2010] Raporty z Holandii wskazują na krótsze przeżycie dzieci z progresywnym TNP: 1-, 3- i 5-letnie oszacowano na 73%, 63% i 60%. [van Loon 2011] Dwu-letnie i 5-letnie przeżycie dzieci z TNP po transplantacji płuc lub płuc i serca wynosi 65% i 40%. [Haworth 2010]

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym NP wynosił 2,8 lat, natomiast dla chorych w IV klasie czynnościowej nie przekraczał 6 miesięcy. Obecnie 12 i 24 miesiące od rozpoznania przeżywa odpowiednio 90% i 80% leczonych chorych z TNP. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z TNP – 95% z nich przeżywa 5 lat. Spośród podtypów NP najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś chorych z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Ze złym rokowaniem w TNP wiąże się również wystąpienie krwioplucia, którego źródłem są anastomozy pomiędzy tętnicami oskrzelowymi a łożyskiem płucnym. Większość chorych z TNP umiera z powodu schyłkowej niewydolności prawej komory, ale obserwuje się również pewien odsetek nagłych zgonów. Podnosi się znaczenie poszerzenia i ewentualnego pęknięcia tętnicy płucnej lub ucisku poszerzonej tętnicy płucnej na pień lewej tętnicy wieńcowej. [Szczeklik 2012]

U nieleczonych chorych z IPAH lub dziedzicznym TNP dane historyczne dokumentują medianę przeżycia 6 miesięcy w IV klasie wg WHO, 2,5 roku w III klasie wg WHO i 6 lat w I i II klasie wg WHO. [PTK 2009] Przeżycie 3-letnie w III klasie TNP wg WHO wynosi jedynie 58,2%. [SRP Adcirca 2013] Nielezione TNP charakteryzuje się wysoką śmiertelnością - średnie przeżycie od momentu rozpoznania nie przekracza 3 lat, a w ciągu 2 lat od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego umiera blisko 50%. [Uchwała AOTM 2008, SRP Adcirca 2013]

Z innych danych wynika, że w pierwszym roku od rozpoznania TNP umiera 23–32% chorych, w drugim 44–60%, a w trzecim 62–78%. [Halawa 2005] Średni okres przeżycia pacjentów chorych na pierwotne NP określa się na około 2,8 roku, jednak prawie 7% pacjentów umiera nagle już w pierwszym roku choroby. [Czajkowski 2006]

Samoistne NP jest postępującym schorzeniem o niekorzystnym rokowaniu - pięcioletnie przeżycie jest udziałem około 50% chorych, przy czym przebieg choroby jest zróżnicowany u poszczególnych chorych, co powoduje różną długość życia od kilku miesięcy do kilku lat. [Damps-Konstańska 2007]

Bardzo młody lub podeszły wiek (< 14 lat i > 65 lat), zmniejszająca się wydolność wysiłkowa oraz objawy niewydolności prawej komory oznaczają złe rokowanie w IPAH. Co więcej, zgodnie z ESC oraz WHO ciąży powoduje 30–50% śmiertelność u pacjentek z TNP. [PTK 2009]

Zespół Eisenmengera

Z powodu NP umiera ~40% chorych z wrodzonymi wadami serca. Uwzględniając przebieg naturalny, chorzy z prostymi wadami przeciekowymi przeżywają średnio powyżej 40 lat, z wadami złożonymi krócej. Najczęstsze przyczyny zgonu stanowią: niewydolność serca, nagły zgon sercowy, krwawienie z dróg oddechowych. Czynnikiem zwiększającym ryzyko ciężkich powikłań, w tym zgonu są: ciąża, stosowanie znieczulenia ogólnego, odwodnienie, krwotok, zabiegi chirurgiczne, diuretyki, niektóre doustne środki antykoncepcyjne, niedokrwistość (najczęściej po nieuzasadnionych upustach krwi), cewnikowanie serca, leczenie dożylnie i zakażenia płuc. [Szczeklik 2013]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 13. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040; Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780;
Substancja czynna	sildenafil

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Droga podania	doustna
Kod ATC	G04BE03 - Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe
Mechanizm działania	Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Syldenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Procedura centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040 – nr EU/1/05/318/001 1. 28.10.2005 2. 23.09.2010
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780 – nr EU/1/05/318/003 1. 28.10.2005 2. 23.09.2010
Wnioskowane wskazanie	leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Revatio dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie innych metod. <u>Dorośli</u> Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomniał przyjąć dawkę produktu Revatio, aby zrobił to jak najszybciej, po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej. <u>Dzieci i młodzieź (w wieku od 1. roku do 17 lat)</u> Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg (1 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg (2 ml przygotowanej zawiesiny lub jedna tabletką) trzy razy na dobę. Nie należy stosować większych dawek niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<u>Dorośli</u> Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego, oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej. <u>Dzieci i młodzieź</u> Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów. Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir). Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropaty, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5. Bezpieczeństwo stosowania syldenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego, Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 15. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040 – [redacted] Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780 - [redacted]
Kat. dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca: 1076.0, Sildenafilum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Tabela 16. Elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM (TNP) (ICD-10I27,127.0)		
Świadczeniobiorcy	Dorośli w wieku 18 lat i powyżej	Dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat	Pacjenci, którzy osiągnęli wiek 18 lat i wcześniej otrzymywali sildenafil w ramach programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci - Kontynuacja leczenia TNP sildenafilem
<p>Kryteria włączenia do programu</p>	<p>Monoterapia (terapia jedną substancją czynną określoną w programach lekowych dotyczących leczenia TNP) w ramach leczenia I rzutu</p> <p>Do leczenia sildenafilem w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający wszystkie cztery następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) II lub III klasa czynnościowa według WHO lub I-II klasa czynnościowa według WHO, jeżeli do czasu ukończenia 18 lat pacjent był skutecznie leczony sildenafilem; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek pacjenta: 18 lat i więcej. <p>Terapia skojarzona (leczenie sildenafilem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP)</p> <p>Sildenafil może być stosowany łącznie z inną substancją czynną, o której mowa w innym programie lekowym, w którym przewidziano leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w przypadku kiedy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna lub 2) pacjent jest w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby lub osiągnął IV klasę czynnościową pomimo dotychczasowego leczenia lub 3) pacjent osiągnął wiek 18 lat, jeżeli dotychczas był skutecznie leczony terapią skojarzoną w ramach programu lekowego w części dotyczącej leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci. 	<p>Monoterapia (terapia jedną substancją czynną określoną w programach lekowych dotyczących leczenia TNP) w ramach leczenia I rzutu</p> <p>Do leczenia w monoterapii w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie kryteria wymienione poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) wiek: od 1 rok do 17 roku życia, 3) II, III lub IV klasa czynnościowa według WHO, 4) stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt, <p>Terapia skojarzona (leczenie sildenafilem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP)</p> <p>Do terapii skojarzonej w ramach programu kwalifikują się pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po nieskutecznym leczeniu w monoterapii w ramach leczenia I rzutu lub 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby lub którzy osiągnęli IV klasę czynnościową pomimo dotychczasowego leczenia . 	<p>Do leczenia sildenafilem w ramach programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w części dotyczącej leczenia dorosłych pacjentów kwalifikują się wszyscy pacjenci dotychczas leżeni w programie leczenia TNP u dzieci, u których nie stwierdza się kryteriów wyłączenia z programu.</p>

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM (TNP) (ICD-10I27,127.0)	
Określenie czasu leczenia	Czas leczenia sildenafiliem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.	
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu sildenafiliem w monoterapii:</p> <p>Pacjent zostaje wyłączony z leczenia I rzutu sildenafiliem w monoterapii w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory' wtórej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafiliem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyn ku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 7) ciężka niewydolności wątroby; 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) brak współpracy z strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 10) brak stosowania przez kobiety skutecznej metody antykoncepcji. <p>Kryteria wyłączenia z leczenia sildenafiliem w ramach prowadzonej terapii skojarzonej:</p> <p>Pacjent zostaje wyłączony z leczenia sildenafiliem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafiliem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyn ku 	<p>Pacjent zostaje wyłączony z leczenia sildenafiliem (monoterapia/terapia skojarzona) w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciężkie zaburzenie czynności wątroby; 4) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, gl benklamidu, rifampicyny; 5) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyn ku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION) 6) brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez miesiączkujące dziewczęta;

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM (TNP) (ICD-10127,127.0)		
	<p>nie tętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);</p> <p>7) ciężka niewydolności wątroby;</p> <p>8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>		
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie I rzutu - monoterapia</p> <p>Dawkowanie sildenafilu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dawka podstawowa: 20 mg 3 razy dziennie. 2) W przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca, zgodnie z opisem programu istnieje możliwość zwiększenia dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 80 mg dziennie jako alternatywy przejścia do terapii II rzutu określonej w programach lekowych leczenia TNP. 3) W przypadku braku poprawy lub pogorszenia w oparciu o badania nieinwazyjne i decyzji o wdrożeniu terapii skojarzonej następuje powrót do dawki podstawowej sildenafilu. <p>Terapia skojarzona</p> <p>Dawkowanie sildenafilu w ramach prowadzenia terapii skojarzonej: 20 mg 3 razy dziennie.</p>	<p>Dawkowanie sildenafilu w ramach leczenia w monoterapii lub terapii skojarzonej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) masa ciała < 20 kg: 10 mg 3 razy dziennie, 2) masa ciała > 20 kg: 20 mg 3 razy dziennie 	
Monitorowanie leczenia	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne. <p>1.2 Badania inwazyjne:</p> <p>badanie hemodynamiczne - (aktualne, wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu) cewnikowanie prawego serca z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania, 2) naczyniowego oporu płucnego, 3) pojemności minutowej, 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej, <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych.</p> <p>W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p>		

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM (TNP) (ICD-10127,127.0)
	<p>2.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA 2) test 6-minutowego marszu; 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych); <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p> <p>2.2 Badania inwazyjne:</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12-24 miesiące; 2) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, przed włączeniem terapii skojarzonej (w przypadku ciężkiego stanu pacjenta można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej); 3) jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowolający efekt leczenia (lub jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne) i rozważane jest włączenie leczenia II rzutu. <p>Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez O W NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu


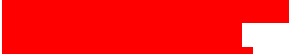




Tabela 17. Przegląd wszystkich innych wskazań, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Inne wskazania akceptowalne klinicznie
<p>Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi Klinika Kardiologii</p>	<p>Oprócz PAH ww leczenie stosowane jest powszechnie u dzieci z sercem jednokomorowym na różnych etapach leczenia paliatywnego. Okresowo leczenie to obejmuje również noworodki z cechami podwyższonego ciśnienia płucnego. Leki te stosuje się również w skrajnej niewydolności serca.</p>
<p>Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny</p>	<p>Sildenafil może być stosowany u dzieci w następujących wskazaniach medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadciśnienie płucne u pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych (przełomy nadciśnieniowe) - nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłych chorób płuc, - podwyższone opory płucne u pacjentów z czynnościowo pojedynczą komorą (tzw. krążenie Fontanowskie) - przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków (PPHN) <p>Brak możliwości wiarygodnego oszacowania liczby pacjentów z ww. wskazaniami.</p>
<p>Ilek. med. Wioletta Korzeluch Konsultant wojewódzki – kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy</p>	<p>Sildenafil może być stosowany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, • w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. <p>Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi ok. 400 chorych (ok. 300 dorosłych i ok 100 dzieci).</p> <p>Roczna liczba nowych przypadków tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce wynosi ok. 130 zachorowań (ok. 100 u dorosłych i ok. 30 u dzieci).</p>
<p>Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD</p>	<p>Nadciśnienie płucne we wczesnym okresie po operacjach wad serca – leczenie krótkotrwałe 3-12 miesięcy, pacjenci z nadal utrzymującym się nadciśnieniem płucnym powinni mieć badania inwazyjne i być włączeni do programu lekowego.</p> <p>Podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej u dzieci w trakcie leczenia etapowego serca jednokomorowego – brak danych o liczbie pacjentów w Polsce, IP CZD ok.10-15 dzieci, rocznie przybywa 1-3 pacjentów</p> <p>Zespół jelitowej utraty białka u pacjentów z krążeniem typu Fontany - IP CZD ok. 5 pacjentów, ok. 1-2 nowych rocznie.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Nadciśnienie płucne we wczesnym okresie po operacjach wad serca – zwykle leczenie krótkotrwałe 3-12 miesięcy. Następnie pacjenci z utrzymującym się nadciśnieniem płucnym powinni mieć wykonane badania inwazyjne i ewentualnie powinni zostać włączeni do programu lekowego. Nie mam danych o liczbie pacjentów w Polsce, w CZD są to przypadki sporadyczne- kilku pacjentów rocznie.</p> <p>Podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej u dzieci w trakcie leczenia etapowego serca jednokomorowego. Nie mam danych o liczbie pacjentów w Polsce, w IP CZD 10-15 dzieci, rocznie przybywa około 1-3 pacjentów</p> <p>Zespół jelitowej utraty białka u pacjentów z krążeniem typu Fontana. Nie mam danych o liczbie pacjentów w Polsce , w IP CZD 5 -6 pacjentów, rocznie przybywa około 1-2 dzieci.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II</p>	<p>Preparat Revatio jest zarejestrowany jedynie do leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym</p>
<p>Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wg danych z piśmiennictwa („Pediatric Cardiology”), Sildenafil poprawia funkcjonowanie układu krążenia u dzieci po wieloetapowym leczeniu wad ze spektrum „serca jednokomorowego” 2. Wg danych z piśmiennictwa i własnych obserwacji jest skutecznym lekiem u noworodków

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Ekspert	Opinia – Inne wskazania akceptowalne klinicznie
w Woj. Wielkopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP	z HP Wg danych z piśmiennictwa i własnych obserwacji jest skutecznym lekiem w leczeniu przed i okołoperacyjnym HP u pacjentów noworodków i niemowląt z wrodzoną wadą serca
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant wojewódzki – Kardiologia Klinika Kardiologii UM	Inne wskazania do leczenia sildenafiliem nie powinny być finansowane ze środków publicznych




Tabela 18. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Interwencje stosowane
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi Klinika Kardiologii	Dzieci z nadciśnieniem płucnym wymagają leczenia farmakologicznego (sil, bose, blokery Ca) lub paliatywnego leczenia operacyjnego. Okresowo stosowany jest również iloprost oraz tlenek azotu. Leczeniem definitywnym jest obecnie przeszczep płuc/ płuc i serca.
Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny	Obecnie w Polsce dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym leczone są: Bosentan (doustny antagonist receptorów endoteliniowych) – jedyny preparat stosowany u dzieci jako leczenie w ramach programu lekowego. Program leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci Bosentanem jest obecnie jedynym programem leczenia tej jednostki chorobowej. Sildenafil – stosowany u dzieci które nie spełniają kryteriów włączenia do programu lekowego (wiek poniżej 2 lat). Sporadycznie stosowane są inne terapie Tadalafil (badania kliniczne) i prostacykliny
lek. med Korzeluch Wioletta Konsultant wojewódzki – kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy	W leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym stosowany obecnie w Polsce jest bosentan dostępny w ramach części B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (1CD-10127,127.0)”.
Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD	Sildenafil bez refundacji ok.50% Bosentan w programie lekowym w monoterapii ok.30% Leczenie skojarzone bosentan (w programie) i sildenafil (bez refundacji) ok.20% (wartości procentowe na podstawie cytowanych wcześniej danych konsultanta krajowego)
  	Dane konsultanta krajowego ds. kardiologii dziecięcej z września 2013: W Polsce leczonych jest około 100 dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym Sildenafil bez refundacji około .50% leczonych dzieci Bosentan w programie lekowym w monoterapii około 30% leczonych dzieci Leczenie skojarzone: bosentan (w programie lekowym) i sildenafil (bez refundacji) około 20% leczonych dzieci
  	-
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II	W Polsce w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego stosowane są obecnie sildenafil, bosentan, ambrisentan, podskórny treprostinil, wziewny iloprost, tadalafil. Wszystkie te leki są stosowane u pacjentów w klasie czynnościowej WHO III lub IV. Zgodnie z proponowanym programem do leczenia będą też kwalifikowani pacjenci w klasie czynnościowej WHO II - będzie to nowa grupa chorych.
Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej	Aktualnie jedynym lekiem refundowanym w leczeniu HP u dzieci: jest Bosentan. U niektórych stosowano leczenie skojarzone lub leczenie innym lekiem (Sildenafil). Brak jest wiarygodnych danych dotyczących liczby noworodków z HP, u których go zastosowano (Oddziały Noworodkowe), a także liczby noworodków, niemowląt i dzieci z wrodzoną wadą serca i

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Ekspert	Opinia – Interwencje stosowane
w Woj. Wielkopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP	HP, których nim leczono.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant wojewódzki – Kardiologia Klinika Kardiologii UM	Leki najczęściej stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego płucnego to: sildenafil, iloprost, bosentan, treprostynil. Monoterapię otrzymuje w Polsce ok. 60-65% chorych a terapię skojarzoną ok. 10-15%.




Tabela 19 Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zastępowanych technologii przez technologię wnioskowaną

Ekspert	Opinia – Zastępowane technologie
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Klinika Kardiologii Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi	Proponowane leczenie jest obecnie stosowane z dużym obciążeniem finansowym opiekunów. Wprowadzenie refundacji umożliwi leczenie skojarzone oraz przestrzeganie zaleceń lekarskich.
Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny	Utworzenie lekowego programu terapeutycznego preparatem Revatio u dzieci zmniejszy prawdopodobnie liczbę pacjentów leczonych Bosentanem w ramach programu lekowego. Nie wiadomo jednak na jakich zasadach odbywać będzie się kwalifikacja do programu lekowego Ravatio i Bosentanem i jak procentowo rozłoży się podział pacjentów
lek. med Wioletta Korzeluch Konsultant wojewódzki – kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy	Syldenafil może zastąpić bozentan, gdyż jest to jedyny lek, stanowiący rzeczywistą praktykę medyczną w Polsce, przy czym należy podkreślić, że chorzy dotychczas leczeni bozentanem nie zmieniają terapii na syldenafil (w przypadku braku skuteczności bozentanu podawana jest terapia skojarzona bozentanem i syldenafilem), jak również chorzy z zespołem Eisenmengera będą leczeni bozentanem.
Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD	Sildenafil jest stosowany, chociaż nie jest refundowany. Jeżeli cena sildenafilu w programie lekowym będzie niższa niż bosentanu to prawdopodobnie stanie się on lekiem z wyboru dla większości pacjentów.
  	Sildenafil jest stosowany w chwili obecnej, chociaż nie jest refundowany. Jeżeli cena sildenafilu w programie lekowym będzie niższa niż bosentanu to prawdopodobnie stanie się on lekiem z wyboru u większości pacjentów
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II	Sildenafil jest obecnie stosowany w Programie Terapeutycznym Leczenia Nadciśnienia Płucnego Tętniczego finansowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia jako lek pierwszego rzutu we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne za wyjątkiem pacjentów z zespołem Eisenmengera. Wg obecnej propozycji sildenafil będzie mógł być stosowany również jako lek pierwszego rzutu u chorych z zespołem Eisenmengera. Wg Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego lekiem pierwszego wyboru w tej populacji chorych jest jednak bosentan w związku z czym zapis dotychczasowego programu nie powinien być zmieniany w tym zakresie (klasa I zaleceń). W przedstawionym dokumencie proponuje się dawkę sildenafilu 80 mg stosować alternatywnie do innych leków drugiego rzutu stosowanych w programie leczenia Nadciśnienia Płucnego Tętniczego NFZ. Takie postępowanie nie ma uzasadnienia w świetle dotychczasowych badań naukowych. Po pierwsze nie ma danych wskazujących że sildenafil w dawce 3 x 80 mg jest skuteczniejszy lub porównywalny z innymi lekami stosowanymi w nadciśnieniu płucnym tętniczym. Po drugie nie ma dowodów na większą skuteczność sildenafilu w dawce większej niż 20 mg 3 x na dobę w porównaniu z dawkami większymi. Po trzecie zarówno dokumenty rejestracyjne jak i wytyczne postępowania wskazują na dawkę 3 x 20 mg.
Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej w Woj. Wielkopolskim,	Trudno przewidzieć u ilu dzieci z HP leczonych Bosentanem, zaistnieje konieczność zastosowania drugiego leku (terapia skojarzona), lub w przypadku nieskuteczności Bosentanu zastosowania w monoterapii Sildenafilu

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym



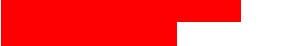

Ekspert	Opinia – Zastępowane technologie
Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP	
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant wojewódzki – Kardiologia Klinika Kardiologii UM	Wymienione powyżej (sildenafil, iloprost, bosentan, treprostynil) leki dobierane są indywidualnie dla poszczególnych chorych z uwzględnieniem działań ubocznych, które są różne dla omawianych preparatów

Tabela 20. Przegląd najtańszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia - Najtańsze technologie
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi Klinika Kardiologii	Proponowane leczenie to najtańsza metoda leczenia PAH
Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny	Najtańszą stosowaną w Polsce terapią w leczeniu nadciśnienia płucnego u dzieci jest leczenie sildenafiliem.
lek. med Wioletta Korzeluch Konsultant wojewódzki – kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy	W Polsce, w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym stosowany jest jedynie bosentan, w związku z czym pomimo wysokiej ceny stanowi on najtańszą technologię, z którą można porównać sildenafil
Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD	W Polsce obecnie refundowany jest jedynie bosentan. Sildenafiliem generycznym mogłoby leczyć się nawet 70 procent dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
  	W Polsce dotychczas refundowany jest ty ko jeden lek – bosentan. Koszty leczenia sildenafiliem sa obecnie ponoszone w całości przez rodziców.
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II	Najtańszymi lekami w leczeniu nadciśnienia płucnego tętniczego w Polsce jest tadalafil i sildenafil - kwoty porównywalne
Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej w Woj. Wie kopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP	Jedynym refundowanym lekiem u dzieci z HP był do tej pory Bosentan. U dorosłych HP refundowane są preparaty z kilku grup lekowych, w tym: <ol style="list-style-type: none"> 1. Antagoniści receptora endoteliny 2. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 3. Prostanoidy
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant wojewódzki –	Monoterapia jednym z wyżej wymienionych leków (sildenafil, iloprost, bosentan, treprostynil)

Ekspert	Opinia - Najtańsze technologie
Kardiologia Klinika Kardiologii UM	




Tabela 21. Przegląd najskuteczniejszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Najskuteczniejsze technologie
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi Klinika Kardiologii	Z obserwacji własnych najskuteczniejsze pod względem hemodynamicznym i poprawy jakości życia jest leczenie skojarzone SIL i BOSE
Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny	Za najskuteczniejszą terapią w leczeniu nadciśnienia płucnego u dzieci w Polsce uznawane jest leczenie Bosentanem. Bosentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny. Endotelina-1 (ET 1) uważana jest za najsilniejszy czynnik naczyniokurczący, sprzyja także zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przebudowie naczyń oraz wykazuje działanie prozapalne. Bosentan konkuruje z ET-1 i innymi peptydami ET o wiązanie zarówno z receptorami ETa jak i ETb. Działanie Bosentanu jest więc wielokierunkowe. Badania potwierdzające skuteczność Bosentanu u dzieci: Barst R.J. et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonarty arteria hypertension. Clin Pharmacol Ther. 2003;73(4)372-382. Beghetti M., et al. Pharmacokinetics and clinical profile of novel formulation of bosentan in children with pulmonary arteria hypertension ; The FUTURE-1 study. Br J Clin Pharmacol. 2009;68(6)948-955. Hislop A., et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. Eur Respir J. 2011;38910:70-77. Brak jest jednak badań porównujących skuteczność terapii nadciśnienia płucnego u dzieci za pomocą różnych preparatów leczniczych
lek. med Wioletta Korzeluch Konsultant wojewódzki – kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy	W Polsce, w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym stosowany jest jedynie bozentan, w związku z czym pomimo braku dowodów klinicznych wysokiej jakości można stwierdzić, że stanowi on najskuteczniejszą technologię, z którą można porównać sildenafil.
Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD	Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą zwykle postępującą, jej leczenie wymaga dołączania kolejnych leków w miarę postępu choroby. Taka terapia jest rekomendowane w każdej grupie wiekowej. W Polsce jest refundowane takie leczenie dorosłych, kompleksowe leczenie dzieci nie jest refundowane.
   	W terapii tętniczego nadciśnienia płucnego stosowane jest leczenie sekwencyjne co wymaga dołączania kolejnych leków w miarę postępu choroby. Takie postępowanie jest rekomendowane w każdej grupie wiekowej, ale w Polsce było dotychczas refundowane tylko u dorosłych. U dzieci obecnie refundowane jest leczenie tylko jednym lekiem.
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II	Brak danych porównawczych, które mogą pozwolić na określenie najskuteczniejszego leku w nadciśnieniu płucnym tętniczym. Warto jednak podkreślić że jedynie dla dwóch leków tj. dla epoprostenolu oraz dla macitentanu wykazano korzystny wpływ na twarde punkty końcowe takie jak umieralność u chorobowości. Oba leki niestety nie są finansowane w Polsce mimo ich szerokiego użycia w krajach zachodniej Europy i w USA.
Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej w Woj. Wie kopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP	Zarówno Bosentan jak i Sildenafil są lekami zaakceptowanymi przez ekspertów do leczenia HP. U niektórych dzieci z HP konieczne jest stosowanie obu leków (terapia skojarzona) lub 1 lekiem Bosentanem lub Sildenafilem (monoterapia). Wybór leku zależy od wieku dziecka, współistniejących chorób, możliwości finansowych rodziców (Sildenafil był do tej pory refundowany jedynie u pacjentów >18. r.ż.). Wybór leku według ESC powinien być oparty na doświadczeniu lekarza, preferencjach chorego, preferencjach dróg podania czy też przekonaniu lekarza, że dany lek ma korzystniejsze dane co do przeżywalności.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej	Farmakoterapia skojarzona przynajmniej dwoma lekami z trzech głównych grup terapeutycznych:

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Ekspert	Opinia – Najskuteczniejsze technologie
Wysokiński Konsultant wojewódzki – Kardiologia Klinika Kardiologii UM	syntetyczna prostacyklina i jej analogi, antagoniści receptora dla endoteliny oraz inhibitory fosfodiesterazy 5.

Tabela 22. Przegląd rekomendowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Rekomendowane technologie
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi Klinika Kardiologii	Rekomendowana jest monoterapia SIL lub BOSE lub skojarzenie tych dwóch preparatów. W przypadku wyselekcjonowanej grupy pacjentów stosuje się też CCB
Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny	Jedyną rekomendowaną i stosowaną w Polsce terapią w leczeniu nadciśnienia płucnego u dzieci jest leczenie Bosentanem
lek. med Wioletta Korzeluch Konsultant wojewódzki – kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy	Zgodnie z wytycznymi klinicznymi uznanymi w Polsce (PTK2009 ² , ESC/ERS/ISHLT 2009 ³ , ACCF/AHA 2009 ⁴ , ACCP 2004/2007 ⁵⁻⁶) algorytm postępowania w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży jest taki sam, jak u dorosłych. W tym samym miejscu schematu terapeutycznego jak sildenafil znajdują się: <ul style="list-style-type: none"> • prostanoidy: epoprostenol, treprostinil, iloprost; • blokery receptora endotelinowego: bozentan, ambrisentan, sitaksentan; • inhibitory fosfodiesterazy: tadalafil. Spośród wskazanych powyżej leków, w Polsce w analizowanym wskazaniu finansowany jest jedynie bozentan, w związku z czym wnioskowaną technologię można porównać głównie z bozentanem
Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD	Leczenie sekwencyjne polegające na dołączaniu kolejnych leków w miarę postępu choroby lub w razie nie osiągnięcia celów terapeutycznych.
  	Rekomendowane jest leczenie sekwencyjne - dołączanie kolejnych leków w miarę postępu choroby lub w razie nie osiągnięcia celów terapeutycznych.
Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II	W nadciśnieniu płucnym tętnicznym w klasie czynnościowej II jako leki pierwszego wyboru zalecane są: ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil - zalecenie klasy I. W klasie czynnościowej WHO III jako leki pierwszego wyboru polecane są: ambrisentan, bosentan, epoprostenol, wziewny iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil podskórny lub wziewny - klasa wskazań I. Jako leki drugiego rzutu wymienia się: dożylny iloprost oraz dożylny treprostinil - klasa zaleceń IIa W klasie czynnościowej WHO IV lekiem pierwszego wyboru jest epoprostenol - klasa zaleceń I. Lekami drugiego wyboru są: ambrisentan, bosentan, wziewny lub dożylny iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, podskórny, dożylny lub wziewny treprostinil - klasa zaleceń IIa.
Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej w Woj. Wie kopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP	Bosentan – leczenie refundowane u dzieci z HP od 2-18 r.ż. Sildenafil - leczenie do tej pory nie refundowane u pacjentów z HP od 0-18 roku życia.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński	Rozpoczęcie leczenia jednym z leków należących do w/w grup terapeutycznych wszystkich chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w III i IV klasie czynnościowej a w razie nieskuteczności

Ekspert	Opinia – Rekomendowane technologie
Konsultant wojewódzki – Kardiologia Klinika Kardiologii UM	monoterapii dołączenie do dotychczas stosowanego leku preparatu z innej grupy terapeutycznej i rozpoczęcie terapii skojarzonej.

Do stosowania u dzieci z nadciśnieniem płucnym wymagającym leczenia farmakologicznego eksperci rekomendują bosentan, sildenafil, blokery Ca, iloprost, sporadyczne stosowanie innych terapii: tadalafilu, leków z grupy prostacykliny; leczenie skojarzone bosentanem (w programie) i sildenafilem, treprostynilem.

Opinie ekspertów pozostają w zgodzie z odnalezionymi rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych i organizacji ochrony zdrowia (omówione szczegółowo w AWA w rozdziale 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii, które wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu terapii antagonistami receptora endoteliny (ambrisentan, bosentan, sitaksentan), ze wskazaniem na bosentan, oraz inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil).

Aktualnie na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r., znajdują się następujące technologie alternatywne: Ambrisentanum, Bosentanum, Iloprostum, Sildenafilum, Tadalafilum, Treprostynilum, które finansowane są w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

W związku z poszerzeniem populacji chorych objętej uzgodnionym programem lekowym (PL), analizując dostępne alternatywne technologie, które są finansowane ze środków publicznych, należy uwzględnić ich dostępność dla poszczególnych subpopulacji chorych (dla monoterapii: dorośli z II FC WHO, dorośli z zespołem Eisenmengera, dzieci z zespołem Eisenmengera; dla terapii skojarzonej: dorośli i dzieci z TNP).

Z analizy zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wynika, że dla poszczególnych subpopulacji chorych z TNP nie są dostępne wszystkie wymienione powyżej technologie.

W ramach aktualnie obowiązującego PL, w populacji pediatrycznej (2-18 r.ż.) finansowany jest bozentan w monoterapii. Kryteria kwalifikacji do leczenia bozentanem w aktualnym PL obejmują: idiopatyczne i rodzinne TNP, TNP w chorobie tkanki łącznej, TNP w przebiegu wrodzonych wad serca, zespół Eisenmengera oraz III FC WHO, a więc wszystkie subpopulacje pediatryczne uwzględnione także w uzgodnionym projekcie programu lekowego dla sildenafilu.

Należy zaznaczyć, że terapia skojarzona u dzieci nie była dotychczas finansowana ze środków publicznych.

Z technologii alternatywnych dla sildenafilu w monoterapii w populacji dorosłych, w ramach leczenia pierwszego rzutu, dostępny jest bozentan i tadalafil. Zgodnie z treścią aktualnego PL bozentanem mogą być leczeni chorzy w III FC WHO z TNP z wyjątkiem: pierwotnego TNP i TNP w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych, więc zgodnie z tymi zapisami BOS nie jest komparatorem dla chorych z II FC WHO, ale może być komparatorem dla chorych z zespołem Eisenmengera. Natomiast do leczenia tadalafilem kwalifikowani są chorzy z III FC WHO z TNP z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera, w związku z czym tadalafil nie stanowi komparatora dla sildenafilu w monoterapii w żadnej subpopulacji chorych dorosłych.

Odnosnie monoterapii u dorosłych, w ramach leczenia drugiego rzutu, finansowane są: bozentan, iloprost, treprostynil i ambrisentan. W przypadku trzech pierwszych substancji możliwe jest rozpoczęcie leczenia po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub gdy pacjent w momencie rozpoznania choroby znajduje się w IV FC WHO. W przypadku ambrisentanu, do leczenia kwalifikowani są chorzy: z idiopatycznym NP lub TNP w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej oraz po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub nieskutecznym leczeniu II rzutu innymi substancjami lub z niezadowolającymi wynikami leczenia (warunki szczegółowo określone w PL).

W ramach leczenia drugiego rzutu finansowana jest też terapia skojarzona, która zgodnie z aktualnie obowiązującym PL obejmuje schemat: sildenafil + iloprost, do której kryteria kwalifikacji są zgodne z tymi dla iloprostu w monoterapii.

Wobec brzmienia uzgodnionego projektu programu lekowego, sildenafil nie będzie stosowany w monoterapii w ramach leczenia II rzutu, a jedynie w terapii skojarzonej, której składową mogą stanowić wszystkie wymienione powyżej substancje stosowane w leczeniu TNP.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 23. Wyciąg z Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zał. B) na dzień 1 września 2014 r. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wskazanie	Poziom odpłatności
Ambrisentanum	Vol bris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990643165	1103.0, Ambrisentan	9413,33	9413,33	PL: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”	bezpłatne
	Vol bris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990643189		18826,67	18826,66		bezpłatne
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807	1056.0, Bosentan	2536,62	2536,34		bezpłatne
	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991102869		5073,23	5072,67		bezpłatne
	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991100063		5072,67	5072,67		bezpłatne
	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 tabl. (4 blist.po 14 tabl.)	7640161080027		6764,31	5072,67		bezpłatne
Iloprostum	Ventavis , roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.a 1 ml	5909990609079	1063.0, Iloprost	1897,49	1897,49		bezpłatne
Sildenafilum	Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 tabl.	5909990423040	1076.0, Sildenafilum	2131,92	2131,92		bezpłatne
Tadalafilum	Adcirca, tabl. powł., 20 mg	56 tabl. powł.	5909990779772	1119.0, Tadalafil	2244,07	2244,07		bezpłatne
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046805	1083.0, Treprostynilum	13324,5	13324,5		bezpłatne
	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046850		33311,25	33311,25	bezpłatne	
	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046867		66622,5	66622,5	bezpłatne	

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla syldenafilu we wskazaniu leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym w analizie wnioskodawcy wybrano bozentan. Wybrany komparator, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Bozentan	Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, rekomendacje agencji HTA, aktualną praktykę kliniczną oraz status finansowania w Polsce uznano, że odpowiednim komparatorem dla syldenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym będzie bozentan, jako jedyna technologia opcjonalna wskazana oraz obecnie stosowana i finansowana w Polsce w leczeniu analizowanej populacji chorych.	W stosunku do wskazania: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym wybór komparatora jest zasadny. Należy zwrócić uwagę że w programie zdrowotnym zatwierdzonym przez MZ który jest zarazem integralną częścią wniosku złożonego przez Wnioskodawcę znajdują się populacje których nie uwzględnia przedstawiona przez wnioskodawcę analiza i dla których nie wskazano komparatorów a także zasadności ich wyboru. (leczenie skojarzone w populacji pediatrycznej, leczenie dorosłych – w monoterapii i w skojarzeniu, populacja z II klasą czynnościową WHO, a także populacji obejmującej chorych na Zespół Eisenmengera

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie i selekcję badań wtórnych. Przeszukano bazy: Cochrane, Medline oraz Embase. Kryteria włączenia przeglądów systematycznych dotyczących skuteczność były zgodne ze schematem PICO.

Ostatecznie do analizy wnioskodawca włączył 3 przeglądy dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego: *Ricachinevsky 2006, Carter 2010, Oldfield 2006*.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo syldenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży od 1 do 18 roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach, w języku polskim lub angielskim. W wyniku przeglądu piśmiennictwa wykonanego przez AOTM nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych na dzień złożenia wniosku.

W tabeli poniżej przedstawiono przeglądy załączone do analizy wnioskodawcy.

Tabela 25. Charakterystyka przeglądów / opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<i>Ricachinevsky 2006</i> <u>Źródła finansowania: bd</u>	Cel: przegląd metod diagnostycznych i terapeutycznych z uwzględnieniem danych farmakologicznych w populacji pediatrycznej z tętniczym nadciśnieniem płucnym Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: przeszukiwanie abstraktów doniesień konferencyjnych obejmowało 10 wcześniejszych lat Przeszukiwano elektroniczne bazy danych (MEDLINE/PubMed, Cochrane Collaboration, LILACS.),	Populacja: chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym Interwencja: bd Punkty końcowe: bd Metodyka: badania kliniczne (kontrolowane i niekontrolowane)-III fazy, przeglądy ssystematyczne, zalecenia Inne: publikacja w j. angielskim,	Włączone badania: BREATHE-3 Wnioski autorów przeglądu: Przeprowadzono wiele badań dotyczących różnic w patomechanizmach choroby w różnych grupach wiekowych w zakresie leczenia i rokowania. W ramach nowych opcji terapeutycznych należy rozważyć stosowanie bardziej selektywnych leków rozszerzających naczynia krwionośne. W celu prawidłowej oceny skuteczności danego leku należy poprawnie zdiagnozować i sklasyfikować stopień postępu choroby u chorych co sprawia trudności zwłaszcza w populacji pediatrycznej. W chwili obecnej nie ma idealnej terapii leczenia nadciśnienia tętniczego. Większość przeprowadzonych badań dotyczy populacji dorosłych. Tyko kilka badań dotyczy populacji pediatrycznej przy czym większość z tych badań to badania kliniczne niekontrolowane lub serie przypadków. W związku z różnicami pomiędzy pacjentami dorosłymi i pediatrycznymi w przebiegu choroby trudno stwierdzać czy dane terapie mogą być stosowane u dzieci z uzyskaniem podobnych wskazań i wyników.
<i>Carter 2010</i> <u>Źródła finansowania: Finansowanie własne</u>	Cel: przegląd, ocena właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych oraz skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu u dzieci z PAH Synteza wyników: bd Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd	Populacja: chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym Pacjenci pediatryczni o wadze <10, 10-20, 20-40, >40 stosujący 15, 31.25, 62.5, 125 mg dwa razy dziennie bozentan Interwencja: bozentan Punkty końcowe: bd Metodyka: bd Inne: bd	Włączone badania: FUTURE-1, FUTURE-2, BREATHE-3, van Loon 2007, Rosenzweig 2005, Maiya 2006, Beghetti 2008. Wnioski autorów przeglądu: Bozentan jest wskazany w celu poprawy wydolności wysiłkowej i łagodzenia objawów u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym z III klasą czynnościową WHO, korzystny wpływ leku zaobserwowano także u pacjentów z II klasą czynnościową WHO Wyniki badania FUTURE-1 (badanie III fazy w populacji pediatrycznej) wykazały że zwiększenie dawki z 2 do 4 mg/kg dwa razy na dobę nie wiązało się ze zwiększoną ekspozycją na bozentan W badaniu BREATHE-3 podawano bozentan w formie powlekanej tabletki w dawkach: 31,25, 62,5, lub 125 mg (u dzieci o wadze 10-20, > 20-40 lub > 40 kg, odpowiednio) dwa razy dziennie przez 12 tygodni. Wyniki wskazują na istotną statystycznie (p <0,05) poprawę działań hemodynamicznych ocenianych u dzieci (w wieku 3-15 lat) z klasy czynnościowej WHO II lub III. Nie zaobserwowano zmian w innych punktach końcowych (test 6-minutowego marszu) Badania wykazały że bozentan jest dobrze tolerowany w populacji pediatrycznej z TNP w badaniach klinicznych. Większość opisanych działań niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.
<i>Oldfield 2006</i> <u>Źródła finansowania: bd</u>	Cel: ocena właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych oraz skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego oraz twardziny układowej u dorosłych i dzieci Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: publikacje od 1980 roku do 16 maja 2006	Populacja: chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym, chorzy z twardziną układową Interwencja: bozentan Punkty końcowe: bd Metodyka: bd	Włączone badania: BREATHE-3, Rosenzweig 2005, Maiya 2006 Wnioski autorów przeglądu: Skuteczność terapii doustnej bozentanu stosowanego dwa razy na dobę (125 mg) w zakresie poprawy zdolności wysiłkowej wykazano w dobrze zaprojektowane badania u dorosłych pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym lub nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej lub wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym w innych badaniach u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym lub TNP związanym z wadą wrodzoną serca lub zakażenia wirusem HIV. Korzyści leczenia bozentanem w I linii leczenia może być utrzymywana przez okres do 1 roku u pacjentów z idiopatycznym PAH i PAH związanych z chorobą tkanki łącznej. Mimo potencjalnie teratogennych właściwości związanych z leczeniem i hepatotoksycznością, dane długoterminowe wskazują, że bozentan jest na ogół dobrze tolerowany w zalecanych dawkach.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających monoterapię a także terapię skojarzoną z użyciem bozentanu jak i innych leków stosowanych w terapii TNP Wstępne dane wskazują, że bosentan może być skuteczny w leczeniu dzieci chorych na TNP, konieczne są badania randomizowane Bosentan jest skutecznym i na ogół dobrze tolerowanym lekiem do stosowania w leczeniu I rzutu III klasy TNP lub w leczeniu II rzutu klasy IV TNP.

Wszystkie badania, zawarte w wyżej wymienionych przeglądach systematycznych, które dotyczyły zastosowania syldenafilu w omawianym wskazaniu zostały szerzej omówione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Wyjściowo, podmiot odpowiedzialny wnioskował o objęcie refundacją obu postaci leku Revatio w populacji pediatrycznej z TNP, jednakże w toku procedowania wniosku, projekt programu lekowego uległ zmianie, rozszerzając populację chorych objętą programem. Podmiot odpowiedzialny nie dokonał zmiany wniosku ani też nie został do tego wezwany przez właściwy organ. Wobec braku zmiany wniosku, na etapie sprawdzania przedłożonych analiz klinicznych pod kątem zgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), Agencja nie wystąpiła o uzupełnienie braków względem wymagań minimalnych, związanych z rozszerzeniem populacji objętej programem.

Zgodnie z przedstawionym w późniejszej korespondencji stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia, zgłaszane do MZ niezgodności analiz HTA względem wymagań minimalnych powinny dotyczyć nie wniosku refundacyjnego, lecz uzgodnionego programu lekowego, którego ostateczny kształt zaakceptował wnioskodawca. W świetle tego stanowiska, analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy tylko jednej z subpopulacji, w których wnioskowane jest objęcie refundacją Revatio. Wobec tego Agencja wykonała własne analizy umieszczone w odrębnym rozdziale: 4. *Uzupełniająca analiza kliniczna AOTM*.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com; Elsevier), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Przeszukano również rejestry badań klinicznych, strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii.

Przeszukano także systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W fazie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, a także z wyszukiwarek internetowych.

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 03 stycznia 2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby.

Selekcja odnalezionych doniesień została przeprowadzona w oparciu o predefiniowane kryteria niezależnie przez 2 analityków.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 26. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż) z tętniczym nadciśnieniem płucnym	badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 1 r.ż. lub powyżej 18 r.ż. (w przypadku mieszanej populacji chorych uwzględniono średnią wieku w badaniu); badania przeprowadzone w populacji chorych, w której rasa biała stanowiła mniejszość; subpopulacje chorych niezgodne z populacją docelową, w tym pacjenci bezpośrednio po operacji serca lub przeszczepie płuc/serca	Nie przeprowadzono wyszukiwania dla pacjentów dorosłych Kryterium nie spełnia wymagań objętych programem zdrowotnym który jest integralną częścią wniosku refundacyjnego.
Interwencja	syldenafil w postaci doustnej (tabletki, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) niezależnie od dawki	- syldenafil podawany dożylnie	Brak uwag

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	bozentan niezależnie od dawki	-	Nie uwzględniano pozostałych komparatorów w populacji dorosłych
Punkty końcowe	ocena skuteczności: poprawa wydolności wysiłkowej, zmiana klasy czynnościowej wg WHO; zmiana parametrów hemodynamicznych; przeżycie/zgon; pogorszenie przebiegu choroby; jakość życia ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem	-	Brak uwag
Typ badań	badania RCT, badania nierandomizowane z grupą kontrolną, badania niezależnie od rodzaju, w tym opisy przypadków, w których analizowane substancje czynne stosowano u co najmniej 10 chorych; opracowania wtórne: opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo syldenafilu w porównaniu do bozentanu, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.	badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pojedynczych dawek leków i/lub terapii skojarzonych; poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów; doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych; przedstawienie danych zagregowanych dla leków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub blokerów receptora endotelinowego (dla opracowań wtórnych).	Ostatecznie włączono 4 abstrakty konferencyjne do analizy
Inne kryteria	prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim	- czas obserwacji < 12 tygodni; - mniej niż 10 osób w grupie przyjmującej badany lek	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono: 1 pierwotne badanie z randomizacją (STARTS-1) wraz z przedłużeniem tego badania (STARTS-2), 3 opracowania wtórne (Ricachinevsky 2006, Carter 2010, Oldfield 2006), 11 dodatkowych dowodów naukowych z niższego poziomu wiarygodności (13 publikacji i 2 abstrakty konferencyjne) z powodu nieodnalezienia badań umożliwiających przeprowadzenie ilościowego porównania pomiędzy syldenafilem i bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w oparciu o kontrolowane badania kliniczne, przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

W analizie wnioskodawcy opisano także badania kliniczne dotyczące stosowania bozentanu będącego komparatorem dla wnioskowanej technologii.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

W poniższej tabeli znajduje się charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 27. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
STARTS-1 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.	Badanie III fazy Międzynarodowe 16 krajów, wieloośrodkowe (32 ośrodki), podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe badanie kliniczne fazy III z randomizacją; Domyślnie założono że badanie typu Superiority (grupa kontrolna – placebo) Jadad 5/5 pkt Czas badania: od Sierpnia 2003 do czerwca 2008	każda dawka SIL 3xd (masa ciała)* SIL-LD: 10 mg (> 20 kg), N=42 SIL-MD: 10 mg (8-20 kg), 20 mg (>20-45 kg), 40 mg (>45 kg), N=55 SIL-HD: 20 mg (8-20 kg), 40 mg (>20-45 kg), 80 mg (>45 kg), N=77 PLA, N=60	<u>Kryteria włączenia:</u> dzieci w wieku 1-17 lat z IPAH/HPAH lub APAH <ul style="list-style-type: none"> •dzieci w wieku 1-17 lat o masie ciała \geq 8 kg z IPAH, HPAH lub PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej lub wrodzonych wad serca (nieskorygowane lub częściowo skorygowane przecieki z saturacją tlenu w spoczynku \geq 88%, D-transpozycja wielkich naczyń skorygowana w ciągu \leq 30 dni życia lub wrodzone wady skorygowane chirurgicznie w ciągu \geq 6 miesięcy) •dzieci z nieskorygowanym przeciekiem tylko w przypadku, gdy schorzenie uznano za nieoperacyjne z powodu obturacyjnej choroby płuc •PAH definiowane jako mPAP \geq 25 mmHg w spoczynku, mPCWP \leq 15 mmHg, mPVRI \geq 3 U x m2, potwierdzone przed rozpoczęciem podawania leku za pomocą cewnikowania prawego serca W badaniu STARTS-1 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. modified intention-to-treat). Dodatkowo, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono w populacji per protocol (zgodnie z protokołem). Do analizy skuteczności syldenafilu włączono 234 chorych, z czego 42 chorych przyjmowało niskie dawki, 55 chorych – średnie dawki, 77 chorych – wysokie dawki leku oraz 60 chorych - placebo. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> •stosowanie azotanów, inh bitorów cytochromu P450 3A4, analogów prostacykliny, antagonistów receptorów endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 i L-argininy <u>Liczebność grup:</u> 16 tygodni – czas obserwacji SIL-LD: 10 mg (> 20 kg), N=42 SIL-MD: 10 mg (8-20 kg), 20 mg (>20-45 kg), 40 mg (>45 kg), N=55 SIL-HD: 20 mg (8-20 kg), 40 mg (>20-45 kg), 80 mg (>45 kg), N=77 PLA, N=60	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> oceniono w populacji per protocol (zgodnie z protokołem). <ul style="list-style-type: none"> • % zmiana PVo2 od wartości wyjściowej do końca leczenia (16 tyg.)* (poprawa wydolności wysiłkowej mierzona za pomocą % zmiany średniej wartości szczytowego pochłaniania tlenu (PVo2) od wartości wyjściowej do końca leczenia) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana WHO-FC, mPAP, mPVRI, CI, mRAP, czasu trwania ćwiczeń od wartości wyjściowych do końca leczenia (16 tyg.) • wyniki kwestionariusza Child Health Questionnaire–Parent Form 28, ogólny stan chorego oceniany przez pacjenta/rodzica i lekarza • zdarzenia niepożądane <u>Bezpieczeństwo:</u> -zdarzenia niepożądane łącznie, -ciężkie zdarzenia niepożądane, -zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, -zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, -inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
STARTS-2 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.	Badanie III fazy. Długoterminowe, badanie obserwacyjne, przedłużenie badania RCT STARTS-1, ze wstępną fazą prowadzoną metodą ślepej próby, po której następował okres podawania sildenafilu w warunkach otwartej próby w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę sildenafilu (takie same definicje jak w badaniu STARTS-1). Pacjenci z grupy placebo zostali randomizowani do 1 z 3 grup sildenafilu. Międzynarodowe 16 krajów, wieloośrodkowe (32 ośrodki), Badanie IIC wg kryteriów AOTM	Pacjenci leczeni za pomocą sildenafilu w badaniu STARTS-1 pozostawali przy tej samej dawce leku: niskiej - SIL-LD, N=42: o 10 mg 3xd [> 20 kg]; średniej - SIL-MD, N=55: o 10 mg 3xd [8-20 kg], o 20 mg 3xd [$>20-45$ kg], o 40 mg 3xd [>45 kg]; wysokiej - SIL-HD, N=77: o 20 mg 3xd [8-20 kg], o 40 mg 3xd [$>20-45$ kg], o 80 mg 3xd [>45 kg]. Pacjenci z grupy placebo (PLA, n=60) zostali randomizowani do przyjmowania 1 z 3 dawek sildenafilu. Dozwolone były zmiany dawkowania sildenafilu (wie kość dawki dla tego samego przedziału masy ciała w innej grupie): maksymalnie 2-krotne zwiększenie dawki w przypadku progresji choroby lub braku poprawy stanu chorego; 1-krotne zmniejszenie dawki w przypadku braku tolerancji leku	<u>Kryteria włączenia:</u> dzieci w wieku 1-17 lat z IPAH/HPAH lub APAH chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. modified intention-to-treat). •dzieci w wieku 1-17 lat o masie ciała ≥ 8 kg z IPAH, HPAH lub PAH w przebiegu chorób tkanki łącznej lub wrodzonych wad serca (nieskorygowane lub częściowo skorygowane przecieki z saturacją tlenu w spoczynku $\geq 88\%$, D-transpozycja wielkich naczyń skorygowana w ciągu ≤ 30 dni życia lub wrodzone wady skorygowane chirurgicznie w ciągu ≥ 6 miesięcy) •dzieci z nieskorygowanym przeciekiem tylko w przypadku, gdy schorzenie uznano za nieoperacyjne z powodu obturacyjnej choroby płuc •PAH definiowane jako mPAP ≥ 25 mmHg w spoczynku, mPCWP ≤ 15 mmHg, mPVRI ≥ 3 U x m2, potwierdzone przed rozpoczęciem podawania leku za pomocą cewnikowania prawego serca Do analizy skuteczności sildenafilu we badaniu STARS-1 włączono 234 chorych, z czego 42 chorych przyjmowało niskie dawki, 55 chorych – średnie dawki, 77 chorych – wysokie dawki leku oraz 60 chorych - placebo. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni. Spośród 234 pacjentów zakwalifikowanych do badania STARTS-1, 14 pacjentów nie wzięło udziału w badaniu STARTS-2, w tym 5 pacjentów z grupy placebo (nigdy nie otrzymali sildenafilu w ramach badania). Odpowiednio 206 (88%), 184 (79%) i 166 (71%) pacjentów otrzymywało leczenie przez > 1 rok, > 2 lata, > 3 lata. <u>Kryteria wykluczenia:</u> •stosowanie azotanów, inhibitorów cytochromu P450 3A4, analogów prostacykliny, antagonistów receptorów endoteliny, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 i L-argininy	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> oceniono w populacji per protocol (zgodnie z protokołem). • % zmiana PVo2 od wartości wyjściowej do końca leczenia (16 tyg.)*(poprawa wydolności wysiłkowej mierzona za pomocą % zmiany średniej wartości szczytowego pochłaniania tlenu (PVo2) od wartości wyjściowej do końca leczenia) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • zmiana WHO-FC, mPAP, mPVRI, CI, mRAP, czasu trwania ćwiczeń od wartości wyjściowych do końca leczenia (16 tyg.) • wyniki kwestionariusza Child Health Questionnaire –Parent Form 28, ogólny stan chorego oceniany przez pacjenta/rodzica i lekarza • zdarzenia niepożądane <u>Bezpieczeństwo:</u> W badaniu pierwotnym włączonym do części głównej przeglądu (STARTS-1) oceniano następujące punkty końcowe: -zmiana klasy czynnościowej wg WHO, -poprawa wydolności wysiłkowej, -zmiana parametrów hemodynamicznych, -przeżycie/zgony, -pogorszenie przebiegu choroby, -jakość życia.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 28 Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki												
SYLDENAFIL																
Humpl 2005	niekontrolowane badanie pilotażowe, 12 miesięcy obserwacji, jednoramienne, ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu Badanie IVA wg kryteriów AOTM	Syldenafil podawany doustnie w dawce 0,25-1 mg/kg 4xd u 14 dzieci z pierwotnym PAH (n=4) oraz wtórnym PAH (n=10) zdolnych to wykonania testu 6-minutowego marszu (6MWT) w wieku 9,8 lat (5,3-18 lat). Chłopcy stanowili 43% populacji (n=6).	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z TNP zdolni do testu 6-minutowego marszu Pacjenci z chorobami serca – po wyleczeniu jeśli to możliwe Pierwotne TNP- tylko w przypadkach braku reakcji na wziewne NO, niekorzystna hemodynamika dla blokerów kanału wapniowego</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Odmowa terapii TNP wraz z obturacyjną chorobą płuc Niedrożność płucna Ostra/przewlekła zapalna choroba płuc Niewydolność nerek, wątroby lub choroby siatkówki</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> Pierwszorzędowe: Zmiana odległości w teście 6-minutowego marszu przed i po leczeniu Drugorzędowe: Wskaźnik płucnego oporu naczyniowego (PVR) w powtarzanym cewnikowaniu serca <u>Czas:</u> sierpień 2001- styczeń 2003 Pacjenci= oceniano 167 69 – TNP objawowe Wykluczono 49 – zbyt młody wiek do przeprowadzenia cewnikowania serca, mogli stosować blokery kanału wapniowego lub doizolnych prostacyklin, wymagało operacji serca Do badania zakwalifikowano 14 chorych</p>	<p>Stosowanie syldenafilu spowodowało obniżenie klasy czynnościowej wg NYHA u większości chorych - w momencie rozpoznania u 4, 6 i 4 pacjentów stwierdzono odpowiednio II, III i IV klasę czynnościową wg NYHA, natomiast po zakończeniu badania u 9, 2 i 3 pacjentów raportowano odpowiednio I, II i III klasę czynnościową wg NYHA.</p> <p>Wynik testu 6-minutowego marszu (6MWT) istotnie statystycznie wzrósł z 278 m przed rozpoczęciem leczenia do 443 m po 6 miesiącach (p=0,02) oraz 432 m po 12 miesiącach (p=0,005) stosowania syldenafilu. Wynik 432 m uzyskany po 12 miesiącach badania nie był istotnie statystycznie gorszy w porównaniu do wyniku otrzymanego po 6 miesiącach stosowania leku (p=0,9) - została osiągnięta faza plateau.</p> <p>Wyniki testu 6-minutowego marszu w grupie chorych przyjmujących syldenafil w badaniu Humpl 2005.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>0 mies.</th> <th>1,5 mies.</th> <th>3 mies.</th> <th>6 mies.</th> <th>12 mies.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6MWT, średnia (SD)</td> <td>278 (114)</td> <td>331 (112)</td> <td>355 (91)</td> <td>443 (107)</td> <td>432 (156)</td> </tr> </tbody> </table> <p>6MWT - testu 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk test</i>); SD – odchylenie standardowe.</p> <p>Cewnikowanie serca, którego celem było zbadanie zmian parametrów hemodynamicznych w wyniku zastosowanego leczenia po średnio 10,8 miesiącach obserwacji, przeprowadzono u 9 pacjentów. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji z 60 do 50 mmHg (p=0,014), w tym skurczowe mPAP - z 86 do 70 mmHg (p=0,014) i rozkurczowe mPAP - z 46 do 30 mmHg (p=0,022), natomiast średnie mPVR – z 15 do 12 U x m2 (p=0,024). Zmiany pozostałych parametrów hemodynamicznych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.</p> <p>Syldenafil był dobrze tolerowany – żaden z pacjentów nie wycofał się z badania. U 2 pacjentów wystąpiła duża utrata krwi podczas pierwszej miesiączki (zastosowano terapię progesteronami), a u kolejnych 2 pacjentów - krwawienia z nosa (ustąpiły samoistnie). W czasie trwania badania nie raportowano zgonów, dopiero po ok. 20,2 mies. (12-30 mies.) odnotowano 5 zgonów u chorych, którzy wykazali poprawę wyniku 6MWT podczas badania.</p> <p>W badaniu Humpl 2005 wykazano, że syldenafil podawany doustnie dzieciom z PAH poprawia wydolność wysiłkową oraz parametry hemodynamiczne przy korzystnym profilu bezpieczeństwa.</p>	Punkt końcowy	0 mies.	1,5 mies.	3 mies.	6 mies.	12 mies.	6MWT, średnia (SD)	278 (114)	331 (112)	355 (91)	443 (107)	432 (156)
Punkt końcowy	0 mies.	1,5 mies.	3 mies.	6 mies.	12 mies.											
6MWT, średnia (SD)	278 (114)	331 (112)	355 (91)	443 (107)	432 (156)											

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																																										
BOZENTAN																																														
FUTURE-1 Źródło finansowania: Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Szwajcaria Autorzy zadeklarowali konflikt interesów	międzynarodowym, wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, jednoramienne niekontrolowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzonym w 11 ośrodkach w 7 krajach, którego celem była ocena właściwości farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bozentanu badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, N=36, 12 tygodni leczenia + 4 tygodnie obserwacji	u 36 dzieci w wieku 2-11 lat z IPAH/HPAH. Czas leczenia wynosił 12 tyg., po czym nastąpiły 4 tyg. dodatkowej obserwacji po zakończeniu leczenia. Bozentan przyjmowano w zależności od masy ciała: • dawka początkowa (pierwsze 4 tyg.): 2 mg/kg (<30 kg) lub 64 mg (>30 kg) 2xd; • dawka podtrzymująca (kolejne 8 tyg.): 4 mg/kg (<30 kg) lub 120 mg (>30 kg). Pacjenci leczeni bozentanem w dawce > 2 mg/kg 2xd przed rozpoczęciem badania mogli od razu przyjmować dawkę podtrzymującą (za zgodą lekarza prowadzącego).	<u>Kryteria włączenia:</u> • chłopcy lub dziewczynki w wieku ≥ 2 lat i < 12 lat z IPAH lub HPAH klasy II lub III wg WHO, potwierdzonym za pomocą cewnikowania prawego serca, z ogólnoustrojowym nasyceniem krwi tętniczej tlenem w spoczynku > 88% • stabilny stan kliniczny przy uwzględnieniu choroby i przyjmowanego leczenia • dozwolone leczenie: epoprostenol i.v., iloprost inh./i.v., blokery kanału wapniowego, bozentan <u>Kryteria wykluczenia:</u> • masa ciała < 4 kg • poziom aminotransferaz wątrobowych powyżej 3-krotności górnej granicy normy • Pierwszorzędowe punkty końcowe: średniej geometrycznej relacji AUCt wyniki oceniane kwestionariuszem jakości życia (Quality of Life) kwestionariuszem Global Clinical Impression i kwestionariuszem SF-10 Physical Summary and Psychological Summary	•zobserwowano zmianę klasy czynnościowej wg WHO z klasy II do I u 2/23 chorych oraz z klasy III do II u 3/12 chorych; u 1/23 pacjenta obserwowano pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO z II do III; •w kwestionariuszu Global Clinical Impression (GCI) rodzice określili stan dziecka jako lepszy lub znacznie lepszy u 18 (53%) dzieci oraz gorszy lub znacznie gorszy u 1 (3%) dziecka w porównaniu do wartości wyjściowej, natomiast brak zmian obserwowano u 15/34 (44%) dzieci; •lekarze ocenili stan 6 dzieci jako lepszy lub znacznie lepszy a także w przypadku 2 dzieci – jako gorszy lub znacznie gorszy w porównaniu do wartości wyjściowej zgodnie z kwestionariuszem GCI; •nie wykazano zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 Physical Summary and Psychological Summary pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia. Zmiana wyników kwestionariusza <i>Global Clinical Impression</i> w badaniu FUTURE-1. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Stan wyjściowy</th> <th colspan="2">Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n</th> </tr> <tr> <th>lepszy lub znacznie lepszy</th> <th>gorszy lub znacznie gorszy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ocena rodziców</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>niedobry lub zły, zły; n=17</td> <td>9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>dobry lub bardzo dobry; n=17</td> <td>9</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>ocena lekarza</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>niedobry lub zły, zły; n=11</td> <td>6</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>dobry lub bardzo dobry; n=24</td> <td>-</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> Zmiana klasy czynnościowej wg WHO w badaniu FUTURE-1. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Stan wyjściowy</th> <th colspan="4">Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n</th> </tr> <tr> <th>I</th> <th>II</th> <th>III</th> <th>IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>II, n=23</td> <td>2</td> <td>20</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>III, n=12</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>9</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> Bezpieczeństwo: •nie wykazano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; •u 4 pacjentów (11,1%) wystąpiło łącznie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających	Stan wyjściowy	Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n		lepszy lub znacznie lepszy	gorszy lub znacznie gorszy	ocena rodziców			niedobry lub zły, zły; n=17	9	-	dobry lub bardzo dobry; n=17	9	1	ocena lekarza			niedobry lub zły, zły; n=11	6	-	dobry lub bardzo dobry; n=24	-	2	Stan wyjściowy	Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n				I	II	III	IV	II, n=23	2	20	1	0	III, n=12	0	3	9	0
Stan wyjściowy	Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n																																													
	lepszy lub znacznie lepszy	gorszy lub znacznie gorszy																																												
ocena rodziców																																														
niedobry lub zły, zły; n=17	9	-																																												
dobry lub bardzo dobry; n=17	9	1																																												
ocena lekarza																																														
niedobry lub zły, zły; n=11	6	-																																												
dobry lub bardzo dobry; n=24	-	2																																												
Stan wyjściowy	Stan po 12 tyg. leczenia bozentanem, n																																													
	I	II	III	IV																																										
II, n=23	2	20	1	0																																										
III, n=12	0	3	9	0																																										

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																		
				<p>hospitalizacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> •co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 22 pacjentów (61%), z czego najczęstsze były: ból brzucha (n=4, 11,1%), wymioty (n=3, 8,3%), ból w nadbrzuszu, agresja, astenia, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe (każde zdarzenie: n=2, 5,6%); •najczęściej jako grupa występowały infekcje (n=9) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=12). <p>Ocena bezpieczeństwa stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu FUTURE-1.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Częstość występowania, n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 1 ZN</td> <td>22/36 (61,1)</td> </tr> <tr> <td>ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie</td> <td>4/36 (11,1)</td> </tr> <tr> <td>przedwczesne przerwanie leczenia</td> <td>2/36 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>infekcje</td> <td>9/36 (25,0)</td> </tr> <tr> <td>zaburzenia żołądkowo-jelitowe</td> <td>12/36 (33,3)</td> </tr> <tr> <td>ból brzucha</td> <td>4/36 (11,1)</td> </tr> <tr> <td>wymioty</td> <td>3/36 (8,3)</td> </tr> <tr> <td>ból w nadbrzuszu, agresja, osłabienie, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe</td> <td>2/36 (5,6)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Częstość występowania, n/N (%)	≥ 1 ZN	22/36 (61,1)	ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	4/36 (11,1)	przedwczesne przerwanie leczenia	2/36 (5,6)	infekcje	9/36 (25,0)	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12/36 (33,3)	ból brzucha	4/36 (11,1)	wymioty	3/36 (8,3)	ból w nadbrzuszu, agresja, osłabienie, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe	2/36 (5,6)
Punkt końcowy	Częstość występowania, n/N (%)																					
≥ 1 ZN	22/36 (61,1)																					
ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	4/36 (11,1)																					
przedwczesne przerwanie leczenia	2/36 (5,6)																					
infekcje	9/36 (25,0)																					
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12/36 (33,3)																					
ból brzucha	4/36 (11,1)																					
wymioty	3/36 (8,3)																					
ból w nadbrzuszu, agresja, osłabienie, zapalenie oskrzeli, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaczerwienienie, bóle głowy, uczucie zatkanego nosa, ból kończyn, nadciśnienie płucne, zapalenie migdałków, zakażenia wirusowe	2/36 (5,6)																					
<p>FUTURE-2</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Szwajcaria</p> <p>Abstrakt konferencyjny</p>	<p>faza przedłużonej obserwacji badania FUTURE-1, mediana obserwacji: 25 miesięcy (2-33 mies.)</p>	<p>Bozentan przyjmowano w zależności od masy ciała:</p> <ul style="list-style-type: none"> •dawka początkowa (pierwsze 4 tyg.): 2 mg/kg (<30 kg) lub 64 mg (>30 kg) 2xd; •dawka podtrzymująca (kolejne 8 tyg.): 4 mg/kg (<30 kg) lub 120 mg (>30 kg) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Pacjenci, którzy ukończyli badanie FUTURE-1 mogli przejść do fazy przedłużonej obserwacji (FUTURE-2), gdzie mediana czasu leczenia za pomocą bozentanu wyniosła 25 miesięcy (2-33 mies.).</p> <p>33 pacjentów (2 pacjentów nie ukończyło badania FUTURE-1 z powodu zgonu i złego smaku leku, 1 pacjent nie wziął udziału z powodu pogorszenia PAH). 17 pacjentów przerwało badanie z powodów</p>	<ul style="list-style-type: none"> •przeżycie po 12 i 24 miesiącach obserwacji oszacowano na 91%; •wykazano, że po 2 i 4 latach u odpowiednio 78,9% [95% CI: 60,7; 89,3] i 73,6% [95% CI: 53,1; 86,2] pacjentów nie wystąpiło pogorszenie PAH, definiowane jako zgon, transplantacja lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> •≥ TEAEs raportowano u 32 (88,9%) pacjentów; •≥ TEAEs związane z leczeniem bozentanem raportowano u 15 (41,7%) pacjentów; •9 TEAEs prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia raportowano u 6 (16,7%) pacjentów (z powodu pogorszenia PAH u 5 pacjentów i autoimmunologicznego zapalenia wątroby u 1 pacjenta); •51 ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano u 18 (50%) pacjentów; •raportowano 6 zgonów niezwiązanych z przyjmowanym leczeniem; •wzrost poziomu aminotransferaz ponad 3-krotność górnej granicy normy raportowano u 1 																		

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																																																																
		kg).	<p>administracyjnych, wycofania zgody, zgonu, progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, transplantacji płuc, niepowodzenia leczenia. Badanie ukończyło 16 pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo i tolerancja – działania niepożądane: poważna, prowadzące do śmierci, badania laboratoryjne • Punkty końcowe: • Czas do pogorszenia stanu PAH • Zgon • Przeszczep <p>Pogorszenie stanu względem FUTURE-1</p>	<p>pacjenta.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu FUTURE-2.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAEs</th> <th>Pacjenci łącznie, N=36, n (%)</th> <th>Pacjenci leczeni uprzednio bozentanem, N=15, n (%)</th> <th>Pacjenci nieleczeni uprzednio bozentanem, N=21, n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ TEAEs</td> <td>32 (88,9)</td> <td>13 (86,7)</td> <td>19 (90,5)</td> </tr> <tr> <td>ciężkie ZN</td> <td>18 (50)</td> <td>9 (60)</td> <td>9 (42,9)</td> </tr> <tr> <td>ból brzucha</td> <td>7 (19,4)</td> <td>2 (13,3)</td> <td>5 (23,8)</td> </tr> <tr> <td>zapalenie nosogardzieli</td> <td>7 (19,4)</td> <td>3 (20,0)</td> <td>4 (19,0)</td> </tr> <tr> <td>nasilenie PAH</td> <td>6 (16,7)</td> <td>4 (26,7)</td> <td>2 (9,5)</td> </tr> <tr> <td>nasilenie PH</td> <td>6 (16,7)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>5 (23,8)</td> </tr> <tr> <td>zapalenie oskrzeli</td> <td>5 (13,9)</td> <td>2(13,3)</td> <td>3 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>URTI</td> <td>5 (13,9)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>4 (19,0)</td> </tr> <tr> <td>ból w klatce piersiowej</td> <td>4 (11,1)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>3 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>zmęczenie</td> <td>4 (11,1)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>3 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>zaczerwienienie</td> <td>4 (11,1)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>3 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>ból głowy</td> <td>4 (11,1)</td> <td>1 (6,7)</td> <td>3 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>zapalenie płuc</td> <td>4 (11,1)</td> <td>2 (13,3)</td> <td>2 (9,5)</td> </tr> <tr> <td>omdlenia</td> <td>4 (11,1)</td> <td>2 (20,0)</td> <td>1 (4,8)</td> </tr> <tr> <td>wymioty</td> <td>4 (11,1)</td> <td>-</td> <td>4 (19,0)</td> </tr> </tbody> </table>	TEAEs	Pacjenci łącznie, N=36, n (%)	Pacjenci leczeni uprzednio bozentanem, N=15, n (%)	Pacjenci nieleczeni uprzednio bozentanem, N=21, n(%)	≥ TEAEs	32 (88,9)	13 (86,7)	19 (90,5)	ciężkie ZN	18 (50)	9 (60)	9 (42,9)	ból brzucha	7 (19,4)	2 (13,3)	5 (23,8)	zapalenie nosogardzieli	7 (19,4)	3 (20,0)	4 (19,0)	nasilenie PAH	6 (16,7)	4 (26,7)	2 (9,5)	nasilenie PH	6 (16,7)	1 (6,7)	5 (23,8)	zapalenie oskrzeli	5 (13,9)	2(13,3)	3 (14,3)	URTI	5 (13,9)	1 (6,7)	4 (19,0)	ból w klatce piersiowej	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)	zmęczenie	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)	zaczerwienienie	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)	ból głowy	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)	zapalenie płuc	4 (11,1)	2 (13,3)	2 (9,5)	omdlenia	4 (11,1)	2 (20,0)	1 (4,8)	wymioty	4 (11,1)	-	4 (19,0)
TEAEs	Pacjenci łącznie, N=36, n (%)	Pacjenci leczeni uprzednio bozentanem, N=15, n (%)	Pacjenci nieleczeni uprzednio bozentanem, N=21, n(%)																																																																	
≥ TEAEs	32 (88,9)	13 (86,7)	19 (90,5)																																																																	
ciężkie ZN	18 (50)	9 (60)	9 (42,9)																																																																	
ból brzucha	7 (19,4)	2 (13,3)	5 (23,8)																																																																	
zapalenie nosogardzieli	7 (19,4)	3 (20,0)	4 (19,0)																																																																	
nasilenie PAH	6 (16,7)	4 (26,7)	2 (9,5)																																																																	
nasilenie PH	6 (16,7)	1 (6,7)	5 (23,8)																																																																	
zapalenie oskrzeli	5 (13,9)	2(13,3)	3 (14,3)																																																																	
URTI	5 (13,9)	1 (6,7)	4 (19,0)																																																																	
ból w klatce piersiowej	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)																																																																	
zmęczenie	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)																																																																	
zaczerwienienie	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)																																																																	
ból głowy	4 (11,1)	1 (6,7)	3 (14,3)																																																																	
zapalenie płuc	4 (11,1)	2 (13,3)	2 (9,5)																																																																	
omdlenia	4 (11,1)	2 (20,0)	1 (4,8)																																																																	
wymioty	4 (11,1)	-	4 (19,0)																																																																	
BREATHE-3 Źródło finansowania:bd	badanie prospektywne bez grupy kontrolnej, otwarte, przeprowadzone w 2 ośrodkach w USA, ocena właściwości farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo bozentanu w postaci	bozentan w postaci tabletek powlekanych podawano zgodnie z trzema grupami wagowymi przez 12 tygodni: 31,25 mg 2xd (10-20 kg), 62,5 mg 2xd (>20-	19 dzieci z PAH: 10 pacjentów z IPAH oraz 9 pacjentów z PAH w przebiegu wrodzonych wad serca. 10 (53%) pacjentów w każdej grupie było uprzednio leczonych epoprostenolem podawanym dożylnie, jego dawka pozostawała na stałym poziomie w czasie trwania badania. Przedział wieku wynosił od 3 do 15 lat. Na początku badania pacjenci znajdowali się w klasie II (N=15 pacjentów, 79%) lub klasie III	<ul style="list-style-type: none"> • wykazano istotną statystycznie redukcję mPAP o 8 mmHg (z 60 do 52 mmHg, $p<0,05$), mPVRI – o 300 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ (z 1209 do 910 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$, $p<0,05$), mSVRI – o 426 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ (z 1674 do 1248 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$, $p<0,05$) od wartości wyjściowych do końca leczenia; • średnie zwiększenie wskaźnika sercowego w stosunku do wartości początkowych nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej i wynosiło 0,5 l/min/m² (z 4,0 do 4,5 l/min/m², $p\geq 0,05$); • klasa czynnościowa wg WHO uległa poprawie z II do I u 2/15 pacjentów oraz z III do II u 3/4 pacjentów lub pozostała bez zmian (II u 12/15 pacjentów lub III u 1/4 pacjentów), w badaniu raportowano tylko 1 przypadek pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO z II do III; • nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w odniesieniu do wydolności 																																																																

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
	tabletek powlekanych N=19; 12 tygodni obserwacji	40 kg), 125 mg 2xd (>40 kg). W przypadku wcześniejszego przyjmowania epoprestanolu podawanego dożylnie, lek ten był podawany nadal w stałej dawce.	(n=4 pacjentów, 21%) czynnościowej wg WHO. <u>Punkty końcowe:</u> Ocena parametrów hemodynamicznych w 1 dni, przed rozpoczęciem leczenia, i w 12 tygodniu testy wysiłkowe (test 6-minutowego marszu i krążeniowy test wysiłkowy) u pacjentów w wieku 8 lat lub starszych. <u>Bezpieczeństwo:</u> monitorowanie zdarzeń niepożądanych, testy laboratoryjne, EKG, Funkcje życiowe, masa ciała, przerwanie leczenia	wysiłkowej mierzonej u pacjentów w wieku ≥ 8 lat (n=12) za pomocą PVo2 (średnia zmiana równa 53 ml/min) oraz 6MWT (492 m na początku i końcu badania). <u>Bezpieczeństwo:</u> •najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaczerwienienie (4/19, 21%), obrzęk (3/19, 16%) i ból głowy (3/19, 16%); •ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 2 pacjentów: zawroty głowy, nadciśnienie, tachykardia i drżenie (n=1) oraz wzrost poziomu AIAT (n=1); •wzrost poziomu AspAT i AIAT obserwowano łącznie u 3/19 (16%) pacjentów, w tym u 1 pacjenta raportowano przerwanie leczenia bozentanem z powodu wzrostu AIAT; •nie raportowano zgonów związanych z przyjmowanym leczeniem oraz innych nieprawidłowości w wynkach laboratoryjnych.
Brun 2007 Finansowanie: Norwegian association for children with congenital heart disorders (organizacja pacjencka) i Southern Norway regional health authority. Autorzy zgłosili konflikt interesów	1-ośrodkowe, prospektywne, otwarte, niekontrolowane badanie	Bozentan podawano w dawce 1 mg/kg 2xd przez pierwsze 4 tyg., następnie 2 mg/kg 2xd.	Nasilenie objawów nadciśnienia płucnego u dzieci mierzono za pomocą kwestionariusza składającego się z 5 zagadnień. Każde zagadnienie można było ocenić na 1-4 punkty (1 - ciężka niepełnosprawność, 4 - normalna wydolność wysiłkowa). Maksymalna liczba punktów wynosiła 20. Po 12 miesiącach stosowania bozentanu średni wynik kwestionariusza mierzącego nasilenie objawów nadciśnienia płucnego istotnie statystycznie wzrósł o 2,7 punktów (SD=3,3; p=0,009), w tym u 8 pacjentów obserwowano poprawę, 5 - brak zmian, 1 - pogorszenie stanu klinicznego. Wyniki w przypadku chodzenia po płaskich powierzchniach oraz zmęczenia uległy istotnie statystycznej poprawie, ponadto obserwowano trend w kierunku lepszej wydolności podczas chodzenia po schodach. U 1 pacjenta stwierdzono zmianę WHO-FC z III na	Po 12 miesiącach stosowania bozentanu średni wynik kwestionariusza mierzącego nasilenie objawów nadciśnienia płucnego istotnie statystycznie wzrósł o 2,7 punktów (SD=3,3; p=0,009), w tym u 8 pacjentów obserwowano poprawę, 5 - brak zmian, 1 - pogorszenie stanu klinicznego. Wyniki w przypadku chodzenia po płaskich powierzchniach oraz zmęczenia uległy istotnie statystycznej poprawie, ponadto obserwowano trend w kierunku lepszej wydolności podczas chodzenia po schodach. U 1 pacjenta stwierdzono zmianę WHO-FC z III na II. Objawy nadciśnienia płucnego po 12 miesiącach leczenia bozentanem w badaniu Brun 2007.

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa, pkt	Wartość końcowa, pkt	p
uczęszczanie do szkoły	2,8 (0,9)	3,2 (1,0)	0,165
chodzenie po płaskich powierzchniach	2,9 (0,8)	3,2 (0,5)	0,014
bieganie	2,0 (0,9)	2,4 (1,4)	0,315
chodzenie po schodach	2,6 (0,8)	3,1 (0,7)	0,082
zmęczenie	2,5 (1,0)	3,4 (0,9)	<0,001
łącznie	12,8 (3,8)	15,5 (4,1)	0,009

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																									
			II. 14 dzieci w wieku 10 lat (3-18 lat) z zespołem Eisenmengera. 57% populacji stanowiły dziewczęta. U 11 pacjentów stwierdzono II klasę czynnościową wg WHO, u 3 pacjentów – III klasę wg WHO. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.																										
Hislop 2011	Retrospektywne badanie obserwacyjne	bozentan w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przez ≥ 6 miesięcy w UK Pulmonary Hypertension Service for Children w okresie luty 2002-maj 2008	101 dzieci z IPAH (n=42) lub APAH w przebiegu wrodzonych wad serca (n=59) w średnim wieku $9,7 \pm 5,5$ lat, którzy stosowali bozentan w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przez ≥ 6 miesięcy w UK Pulmonary Hypertension Service for Children w okresie luty 2002-maj 2008. Mediana okresu leczenia wynosiła 31,5 miesiąca (6-73 miesiący).	<p>Po 6 miesiącach leczenia bozentanem zaobserwowano istotną statystycznie poprawę średniej klasy czynnościowej wg WHO (poprawa utrzymywała się przez okres do 3 lat u 48 pacjentów) oraz wyniku testu 6MWT (poprawa utrzymywała się przez okres 1, 2 i 3 lat, u odpowiednio 51, 48 i 39 pacjentów), jednak nie wykazano znacznego obniżenia parametrów hemodynamicznych mPAP i mPVRI. Nie obserwowano istotnej poprawy w rozwoju dzieci pod względem zwiększenia masy ciała lub wzrostu.</p> <p>Skuteczność stosowania bozentanu u dzieci z PAH w badaniu Hislop 2011.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wartość wyjściowa</th> <th>Wartość końcowa</th> <th>p</th> <th>Czas, mies., średnia [zakres]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WHO-FC</td> <td>2,8</td> <td>2,4 \pm 0,8</td> <td><0,001</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>6MWT, m, N=51</td> <td>258 (40,9%*)</td> <td>312 (49,3%*)</td> <td><0,01</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>mPAP, mmHg, średnia \pm SD, N=19</td> <td>48,8\pm16,6</td> <td>48,3\pm16,2</td> <td>ns</td> <td>17 [8-33]</td> </tr> <tr> <td>mPVRI, U x m², średnia \pm SD, N=19</td> <td>16,5\pm2,6</td> <td>14,1\pm2,0</td> <td>ns</td> <td>17 [8-33]</td> </tr> </tbody> </table> <p>6MWT - test sześciominutowego marszu (ang. <i>6 minute walk test</i>); mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>); mPVRI - średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. <i>mean pulmonary vascular resistance index</i>); WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (<i>World Health Organization</i>, WHO).</p> <p>* wartości przewidywanej.</p> <p>1-, 2-, 3- i 5-letnie przeżycie w ogólnej populacji wyniosło odpowiednio 95%, 89%, 83% i 60%, w tym u pacjentów z IPAH – 95%, 95%, 95% i 55%, skorygowaną wadą serca – 97%, 86%, 78% i 58%, zespołem Eisenmengera – 92%, 84%, 74% i 74%, natomiast przeżycie wolne od przeszczepu wyniosło odpowiednio 94%, 83%, 75% i 56%. W czasie trwania badania 8 dzieci w grupie IPAH i 13 dzieci w grupie APAH zmarło.</p> <p>7 pacjentów przerwało leczenie bozentanem z powodu wzrostu poziomu AIAT powyżej 3-krotność górnej granicy normy (n=1), łagodnej hipotensji systemowej (n=1), skutecznego odstawienia leku (n=1) oraz powtarzającej się odmowy przeprowadzenia testów wątrobowych (n=4).</p>	Punkt końcowy	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	p	Czas, mies., średnia [zakres]	WHO-FC	2,8	2,4 \pm 0,8	<0,001	6	6MWT, m, N=51	258 (40,9%*)	312 (49,3%*)	<0,01	6	mPAP, mmHg, średnia \pm SD, N=19	48,8 \pm 16,6	48,3 \pm 16,2	ns	17 [8-33]	mPVRI, U x m ² , średnia \pm SD, N=19	16,5 \pm 2,6	14,1 \pm 2,0	ns	17 [8-33]
Punkt końcowy	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	p	Czas, mies., średnia [zakres]																									
WHO-FC	2,8	2,4 \pm 0,8	<0,001	6																									
6MWT, m, N=51	258 (40,9%*)	312 (49,3%*)	<0,01	6																									
mPAP, mmHg, średnia \pm SD, N=19	48,8 \pm 16,6	48,3 \pm 16,2	ns	17 [8-33]																									
mPVRI, U x m ² , średnia \pm SD, N=19	16,5 \pm 2,6	14,1 \pm 2,0	ns	17 [8-33]																									

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																								
				<p>24 pacjentów z IPAH stosujących bozentan w monoterapii, 14 (58%) wymagało dodatkowej terapii z powodu pogorszenia objawów choroby: syldenafil (n=7), epoprostenol i.v. (n=6), syldenafil w skojarzeniu z epoprostenolem i.v (n=1).</p> <p>43 pacjentów z APAH stosujących bozentan w monoterapii, 16 (37%) wymagało dodatkowej terapii z powodu pogorszenia objawów choroby: syldenafil (n=12), epoprostenol i.v. (n=2), syldenafil w skojarzeniu z epoprostenolem i.v (n=2).</p> <p>U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie bozentanem w skojarzeniu z innymi lekami nie zmieniano schematu leczenia. U 7 dzieci z IPAH stosujących bozentan w skojarzeniu z innymi lekami po średnio 18,4 miesiącach leczenia przeprowadzono transplantację obu płuc lub przeszczep płuco-serce.</p> <p>w czasie trwania badania 7 pacjentów przerwało leczenie bozentanem, 30 wymagało dodatkowej terapii, 7 przeszło transplantację i 21 zmarło.</p> <p>W badaniu Hislop 2011 wykazano, że schematy leczenia z udziałem bozentanu są bezpieczne i skuteczne w spowalnianiu progresji choroby u dzieci z PAH.</p>																								
Ivy 2010 finansowanie : grant M01 RR00069, General Clinical Research Centers Program, National Center for Research Resources, National Institutes of Health, i przez Actelion Pharmaceuticals Ltd. / Rosenzweig 2005	Badanie retrospektywne	bozentan w monoterapii (n=42) lub jako dodatek do podawanego epoprostenolu i.v./treprostinilu s.c. (n=44)	86 dzieci (58% dziewczynek) z IPAH/HPAH lub APAH (CHD, CTD), którzy rozpoczęli leczenie za pomocą bozentanu w monoterapii (n=42) lub jako dodatek do podawanego epoprostenolu i.v./treprostinilu s.c. (n=44) Czas prowadzonego badania: Ivy między majem 2001 r. a kwietniem 2003 r. w 2 ośrodkach w USA opisano w 2 publikacjach. Rosenzweig 2005 zbieranie danych zakończyli w sierpniu 2003, podczas gdy Ivy 2010 – w sierpniu 2006	<p>Średnia wieku dzieci leczonych bozentanem w monoterapii wynosiła 10 lat (9 miesięcy-18 lat), chłopcy stanowili 38% populacji. Mediana czasu leczenia wyniosła 14 miesięcy (2-28 miesięcy) w publikacji Rosenzweig 2005 i 24 miesiące (2-63 mies.) w publikacji Ivy 2010.</p> <p>Po ok. 12 miesiącach obserwacji u ponad połowy pacjentów stwierdzono poprawę klasy czynnościowej wg WHO o ≥ 1 stopień – patrz tabela poniżej.</p> <p>Zmiana klasy czynnościowej wg WHO o ≥ 1 stopień u dzieci z PAH po 12 miesiącach leczenia bozentanem w badaniu Rosenzweig 2005 (dane odczytane z wykresu).</p> <table border="1" data-bbox="1193 879 2078 1043"> <thead> <tr> <th colspan="2">Zmiana WHO-FC*, n=38</th> <th>Po ok. 12 mies. [3-25 mies.] obserwacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>poprawa</td> <td></td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>bez zmian</td> <td></td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>pogorszenie</td> <td></td> <td>37%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO).</p> <p>W badaniu obserwowano również poprawę parametrów hemodynamicznych mPAP i mPVRI po ≥ 8 tygodniach leczenia (mediana obserwacji: 9 mies. [3-28 mies.]) za pomocą bozentanu w monoterapii.</p> <p>Zmiana parametrów hemodynamicznych po ≥ 8 tygodniach leczenia za pomocą bozentanu w monoterapii.</p> <table border="1" data-bbox="1193 1251 2078 1412"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy, N=25</th> <th>Zmiana, średnia (SE)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mPAP, mmHg</td> <td>-9 (3)</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>mPCWP, mmHg, N=23</td> <td>0 (1)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>mRAP, mmHg</td> <td>1 (1)</td> <td>ns</td> </tr> </tbody> </table>	Zmiana WHO-FC*, n=38		Po ok. 12 mies. [3-25 mies.] obserwacji	poprawa		58%	bez zmian		5%	pogorszenie		37%	Punkt końcowy, N=25	Zmiana, średnia (SE)	p	mPAP, mmHg	-9 (3)	<0,05	mPCWP, mmHg, N=23	0 (1)	ns	mRAP, mmHg	1 (1)	ns
Zmiana WHO-FC*, n=38		Po ok. 12 mies. [3-25 mies.] obserwacji																										
poprawa		58%																										
bez zmian		5%																										
pogorszenie		37%																										
Punkt końcowy, N=25	Zmiana, średnia (SE)	p																										
mPAP, mmHg	-9 (3)	<0,05																										
mPCWP, mmHg, N=23	0 (1)	ns																										
mRAP, mmHg	1 (1)	ns																										

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																																	
				<table border="1"> <tr> <td>CI, l/min/m²</td> <td>-0,1 (0,3)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>mPVRI, U x m²</td> <td>-5 (1)</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>mSVRI, U x m²</td> <td>-3 (2)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td>mPVRI/mSVRI, N=23</td> <td>-0,2 (0,1)</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>mSAP, mmHg</td> <td>-5 (2)</td> <td>ns</td> </tr> </table> <p>CI – wskaźnik sercowy (ang. <i>cardiac index</i>); mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>); mPCWP – średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych (ang. <i>mean pulmonary capillary wedge pressure</i>); mPVRI – średni współczynnik oporu naczyń płucnych (ang. <i>pulmonary vascular resistance index</i>); mRAP - średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>mean right atrial pressure</i>); mSAP – średnie systemowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean systemic arterial pressure</i>); mSVRI - średni współczynnik oporu naczyniowego (ang. <i>mean systemic vascular resistance index</i>); SE – błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>).</p> <p>Przeżycie pacjentów oraz kontynuację leczenia bozentanem przedstawiono w tabeli poniżej. Większość chorych kontynuowała leczenie za pomocą bozentanu. W czasie obejmującym okres analizy raportowano 2 zgony. 1- i 2-letnie przeżycie oszacowano na odpowiednio 98% i 94%.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania bozentanu u dzieci z PAH</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>sierpień 2003, N=86, n (%)</th> <th>sierpień 2006, N=86, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>obrzęk obwodowy</td> <td>7 (8)</td> <td>8 (9)</td> </tr> <tr> <td>hipotensja systemowa</td> <td>3 (3)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>wzrost enzymów wątrobowych (2-3-krotność GGN)</td> <td>7 (8)</td> <td>bd*</td> </tr> <tr> <td>wzrost enzymów wątrobowych (3-5-krotność GGN)</td> <td>1 (1)</td> <td>3 (3)</td> </tr> <tr> <td>wzrost enzymów wątrobowych (5-8-krotność GGN)</td> <td>2 (2)</td> <td>3 (3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>GGN – górna granica normy. * u 1 pacjenta raportowano wzrost enzymów wątrobowych wynoszący 2-3-krotność górnej granicy normy prowadzący do przerwania leczenia.</p>	CI, l/min/m ²	-0,1 (0,3)	ns	mPVRI, U x m ²	-5 (1)	<0,05	mSVRI, U x m ²	-3 (2)	ns	mPVRI/mSVRI, N=23	-0,2 (0,1)	<0,05	mSAP, mmHg	-5 (2)	ns	Punkt końcowy	sierpień 2003, N=86, n (%)	sierpień 2006, N=86, n (%)	obrzęk obwodowy	7 (8)	8 (9)	hipotensja systemowa	3 (3)	4 (5)	wzrost enzymów wątrobowych (2-3-krotność GGN)	7 (8)	bd*	wzrost enzymów wątrobowych (3-5-krotność GGN)	1 (1)	3 (3)	wzrost enzymów wątrobowych (5-8-krotność GGN)	2 (2)	3 (3)
CI, l/min/m ²	-0,1 (0,3)	ns																																			
mPVRI, U x m ²	-5 (1)	<0,05																																			
mSVRI, U x m ²	-3 (2)	ns																																			
mPVRI/mSVRI, N=23	-0,2 (0,1)	<0,05																																			
mSAP, mmHg	-5 (2)	ns																																			
Punkt końcowy	sierpień 2003, N=86, n (%)	sierpień 2006, N=86, n (%)																																			
obrzęk obwodowy	7 (8)	8 (9)																																			
hipotensja systemowa	3 (3)	4 (5)																																			
wzrost enzymów wątrobowych (2-3-krotność GGN)	7 (8)	bd*																																			
wzrost enzymów wątrobowych (3-5-krotność GGN)	1 (1)	3 (3)																																			
wzrost enzymów wątrobowych (5-8-krotność GGN)	2 (2)	3 (3)																																			
Beghetti 2008	Badanie nie interwencyjne, prospektywne, oparte na analizie internetowych baz danych Cel: oena	bozentan	146 dzieci nieleczonych uprzednio bozentanem w wieku 2-11 lat pochodzących z 13 krajów europejskich w oparciu o dane zawarte w bazie Tracleer PMS\ porównywano do pacjentów dorosłych (N=4443)	U niemal połowy pacjentów (45,2%) zdiagnozowano PAH w przebiegu wrodzonych wad serca, natomiast u 40,4% pacjentów - IPAH. U większości chorych stwierdzono II lub III klasę czynnościową wg NYHA. 30,8% pacjentów stosowało terapię skojarzoną z prostanoidami i/lub syldenafilem. Mediana czasu leczenia bozentanem wyniosła 29,1 tyg., w tym 76,7% pacjentów otrzymywało bozentan przez ≥ 12 tygodni, 57,5% pacjentów - przez ≥24 tyg., 25,3% pacjentów - przez ≥1 rok. W tabeli poniżej przedstawiono sygnały bezpieczeństwa raportowane u dzieci z PAH po wprowadzeniu bozentanu do obrotu.																																	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki																																	
	<p>bezpieczeństwa stosowania bozentanu po wprowadzeniu do obrotu u 146 dzieci nieleczonych uprzednio bozentanem w wieku 2-11 lat pochodzących z 13 krajów europejskich w oparciu o dane zawarte w bazie Tracleer PMS</p>			<p>Potencjalne sygnały bezpieczeństwa u dzieci w wieku 2-11 lat w porównaniu do młodzieży i dorosłych w wieku ≥ 12 lat z PAH stosujących bozentan.</p> <table border="1" data-bbox="1189 344 2078 858"> <thead> <tr> <th data-bbox="1189 344 1749 411">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1749 344 1906 411">2-11 lat, N=146</th> <th data-bbox="1906 344 2078 411">≥ 12 lat, N=4443</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1189 411 1749 456">≥ 1 sygnał bezpieczeństwa*</td> <td data-bbox="1749 411 1906 456">30,8%</td> <td data-bbox="1906 411 2078 456">33,1%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 456 1749 501">zgony</td> <td data-bbox="1749 456 1906 501">7,5%</td> <td data-bbox="1906 456 2078 501">9,0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 501 1749 545">potrzeba transplantacji/septostomii przedsionkowej</td> <td data-bbox="1749 501 1906 545">0,7%</td> <td data-bbox="1906 501 2078 545">1,0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 545 1749 590">hospitalizacja</td> <td data-bbox="1749 545 1906 590">4,8%</td> <td data-bbox="1906 545 2078 590">4,0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 590 1749 651">potrzeba prostacyklin podawanych dożylnie (lub ekwiwalentu)</td> <td data-bbox="1749 590 1906 651">1,4%</td> <td data-bbox="1906 590 2078 651">2,1%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 651 1749 695">nieprawidłowy poziom AspAT lub AIAT</td> <td data-bbox="1749 651 1906 695">2,7%</td> <td data-bbox="1906 651 2078 695">7,8%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 695 1749 740">inne nieprawidłowości w wyn kach laboratoryjnych</td> <td data-bbox="1749 695 1906 740">1,4%</td> <td data-bbox="1906 695 2078 740">2,5%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 740 1749 785">ADR niewymienione w ChPL</td> <td data-bbox="1749 740 1906 785">4,8%</td> <td data-bbox="1906 740 2078 785">1,2%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 785 1749 829">inne zdarzenia niepożądane</td> <td data-bbox="1749 785 1906 829">7,5%</td> <td data-bbox="1906 785 2078 829">6,0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1189 829 1749 858">przerwanie leczenia</td> <td data-bbox="1749 829 1906 858">14,4%</td> <td data-bbox="1906 829 2078 858">28,1%</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1189 866 2029 916">ADR – niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>); AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.</p> <p data-bbox="1189 922 1843 948">* u 1 pacjenta mógł wystąpić > 1 potencjalny sygnał bezpieczeństwa.</p> <p data-bbox="1189 954 2089 1106">W badaniu nie wykryto żadnych niespodziewanych sygnałów bezpieczeństwa, w tym również dotyczących wątroby, związanych z przyjmowaniem bozentanu przez dzieci z PAH – lek był dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa u dzieci był porównywalny z obserwowanym u dorosłych, ponadto charakteryzował się mniejszą częstością występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych. Co więcej, częstość przerwania leczenia była niższa w grupie dzieci w porównaniu do grupy młodzieży i dorosłych.</p>	Punkt końcowy	2-11 lat, N=146	≥ 12 lat, N=4443	≥ 1 sygnał bezpieczeństwa*	30,8%	33,1%	zgony	7,5%	9,0%	potrzeba transplantacji/septostomii przedsionkowej	0,7%	1,0%	hospitalizacja	4,8%	4,0%	potrzeba prostacyklin podawanych dożylnie (lub ekwiwalentu)	1,4%	2,1%	nieprawidłowy poziom AspAT lub AIAT	2,7%	7,8%	inne nieprawidłowości w wyn kach laboratoryjnych	1,4%	2,5%	ADR niewymienione w ChPL	4,8%	1,2%	inne zdarzenia niepożądane	7,5%	6,0%	przerwanie leczenia	14,4%	28,1%
Punkt końcowy	2-11 lat, N=146	≥ 12 lat, N=4443																																			
≥ 1 sygnał bezpieczeństwa*	30,8%	33,1%																																			
zgony	7,5%	9,0%																																			
potrzeba transplantacji/septostomii przedsionkowej	0,7%	1,0%																																			
hospitalizacja	4,8%	4,0%																																			
potrzeba prostacyklin podawanych dożylnie (lub ekwiwalentu)	1,4%	2,1%																																			
nieprawidłowy poziom AspAT lub AIAT	2,7%	7,8%																																			
inne nieprawidłowości w wyn kach laboratoryjnych	1,4%	2,5%																																			
ADR niewymienione w ChPL	4,8%	1,2%																																			
inne zdarzenia niepożądane	7,5%	6,0%																																			
przerwanie leczenia	14,4%	28,1%																																			
Van Loon 2007	<p>Badanie kohortowe, 2 duńskie ośrodki Czas trwania : od listopada 2002 do lutego 2007</p>	<p>Dawkowanie bozentanu u dzieci było zależne od masy ciała: 31,25 mg (10-20 kg), 62,5 mg (20-40 kg), 125 mg (>40 kg) dwa razy na dobę (przez pierwsze 4 tyg.: 1xd). U dorosłych: 125</p>	<p>20 dorosłych i 10 dzieci z PAH w przebiegu przecieku systemowo-płucnego leczonych za pomocą bozentanu. Wszystkie dzieci miały III lub IV klasę czynnościową wg WHO. Mediana czasu trwania leczenia bozentanem w grupie dzieci wyniosła 2,4 lat. <u>Punkty końcowe:</u> Ocena klasy WHO przedszkórne wysycenie tlenem w</p>	<p>Po 4 miesiącach obserwacji wykazano znaczną poprawę stanu klinicznego i wydolności wysiłkowej mierzonych za pomocą WHO-FC i 6MWT u dzieci z PAH w przebiegu przecieku systemowo-płucnego leczonych za pomocą bozentanu, które utrzymywały do odpowiednio 1,5 roku i 1 roku. Długotrwała obserwacja (2,7 lat) wskazuje na postępujący spadek korzyści związanych ze stosowaniem bozentanu u dzieci. 1- i 2-letnie utrzymywanie się korzystnego efektu bozentanu obserwowano u 80% dzieci. U 1 pacjenta po 1,3 lat leczenia wymagane było dodatkowe zastosowanie syldenafilu. W badaniu raportowano 3 zgony dzieci: po 2 tyg., 8,4 mies. oraz 3,1 lat (w tym u 1 pacjenta po 9 miesiącach stosowania dodatkowo syldenafilu). Wszystkie dzieci tolerowały bozentan – nie raportowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Saturacja, tętno, ciśnienie krwi i poziom hematokrytu nie uległy zmianie w czasie trwania badania.</p>																																	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
		mg dwa razy dziennie	spoczynku (TcSO ₂) tętno, ciśnienie krwi test 6-minutowego marszu <u>Dodatkowo:</u> Przeżycie Czas efektu leczenia bozentanem/Trwałość korzystnego wpływu bozentanu	
Maiya 2006 Autorzy zgłosili konflikt interesów	Badanie retrospektywne, obserwacyjne	Bozentan w zależności od masy ciała: 10 kg, 15 mg dwa razy na dobę; 10-20 kg, 31,25 mg dwa razy na dobę; 20-40 kg, 62,5 mg dwa razy na dobę; 0,40 kg, 125 mg dwa razy na dobę	dzieci z IPAH (n=20) w wieku 8,03 lat lub APAH (n=20) w wieku 8,3 lat leczono za pomocą bozentanu. Miejsce leczenia: UK Service for Pulmonary Hypertension for Children. Większość chorych (n=39) została zakwalifikowana do klasy III lub IV wg WHO, jedynie u 1 pacjenta z IPAH stwierdzono klasę II wg WHO. U 25 pacjentów bozentan zastosowano jako lek I rzutu, w pozostałych przypadkach stosowano leczenie towarzyszące, w tym u 9 pacjentów – epoprostenol dożylnie. Mediana czasu leczenia wynosiła 12,7 miesiący.	W momencie rozpoczęcia terapii bozentanem 7 pacjentów z IPAH stosowało epoprostenol oraz 2 pacjentów - syldenafil. Dodanie bozentanu spowodowało poprawę stanu klinicznego u wszystkich chorych, a nawet przerwanie podawania epoprostenolu u 1 pacjenta. Spośród 11 pacjentów stosujących bozentan w monoterapii, 5 wymagało dodatkowego leczenia epoprostenolem (wszyscy w wieku ≤ 5 lat). U 8 pacjentów z IPAH zaobserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO o 1 stopień, u 1 chorego – zwiększenie, u 11 pacjentów WHO-FC pozostało bez zmian. Test 6MWT przeprowadzono u 10 starszych dzieci – nastąpiła poprawa o 68 m [95% CI: 25; 161], tj. o 57%, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Jedynie u 5/10 pacjentów poprawa wydolności fizycznej była istotna statystycznie (176,8 m). Nie obserwowano istotnego zwiększenia masy ciała po zastosowaniu terapii bozentanem. 1 Pacjent zmarł nagle po 3 miesiącach leczenia bozentanem w monoterapii. W momencie rozpoczęcia terapii bozentanem 2 pacjentów z APAH stosowało epoprostenol oraz 4 pacjentów - syldenafil. Dodanie bozentanu spowodowało poprawę stanu klinicznego u wszystkich chorych, a nawet przerwanie podawania epoprostenolu u 1 pacjenta. Spośród 14 pacjentów stosujących bozentan w monoterapii, tylko 1 wymagał dodatkowego leczenia epoprostenolem (pacjent z HIV). U dzieci z APAH obserwowano istotną statystycznie poprawę WHO-FC (u 11 dzieci poprawa, pozostali bez zmian; p=0,001). Średnia poprawa wyników 6MWT przeprowadzonego u 11 starszych dzieci wyniosła 128,2 m (20-300 m), tj. o 80% (p=0,002). Wzrost masy ciała nastąpił u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 1 chorego o średnio 14,25%. Lek był dobrze tolerowany przez wszystkich pacjentów, jedynie u 1 chorego zaobserwowano nieznaczny wzrost AspAT (poniżej 2-krotności górnej normy). W badaniu wykazano, że stosowanie bozentanu u dzieci z IPAH przyczyniło się do stabilizacji ich stanu klinicznego, jednak 60% wymagało dodatkowej terapii w postaci epoprostenolu podawanego dożylnie. Z kolei u chorych z APAH bozentan spowodował znaczną poprawę stanu klinicznego.
Dyer 2006	Ocena użyteczności wskaźnika pracy serca Cele badania: (1) ocena wiarygodność i powtarzalność	Bozentan: wykazanie użyteczności wskaźnika pracy serca (ang. myocardial performance	12 dzieci z IPAH w wieku 9,6 lat w grupie interwencji oraz 12 dzieci zdrowych w grupie kontrolnej Miejsce: The Children's Hospital, Denver,	Mediana okresu obserwacji wyniosła 9 miesięcy. Odpowiedź na leczenie bozentanem, definiowaną jako > 20% redukcja mPAP, raportowano u 4 pacjentów.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Wyniki
	<p>pomiarów RV i LV MPI w populacji pediatrycznej z IPAH;</p> <p>(2) określenie relacji między RV MPI i MPAP mierzone przy cewnikowaniu serca;</p> <p>(3) ocena wrażliwości RV i LV MPI na zmiany MPAP w odpowiedzi na leczenie IPAH.</p>	<p>index, MPI) w ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych z IPAH.</p>		
SYLDENAFIL / BOZENTAN				
Haworth 2009	Badanie retrospektywne,	<p>12 pacjentów z IPAH przyjmowało bozentan w dawce 32,5-125 mg 2xd w zależności od masy ciała, 7 pacjentów z IPAH przyjmowało sildenafil w dawce 0,5-1,5 mg/kg (zbyt mała grupa chorych poniżej 10 osób niespełniająca kryteriów włączenia do przeglądu), ponadto łącznie 111 pacjentów z APAH stosowało bozentan, sildenafil lub epoprostenol.</p>	<p>Dane z rejestru UK Pulmonary Hypertension Service for Children od kwietnia 2001 do marca 2006 roku. Analizowano dane 216 dzieci z IPAH (N=60) oraz APAH (n=156),</p>	<p>W oparciu o metodę Kaplana-Meiera średnie przeżycie dzieci z IPAH leczonych za pomocą bozentanu w monoterapii oszacowano na 3,9 lat (SE=0,67). Średnie przeżycie dzieci z APAH stosujących sildenafil w monoterapii wyniosło 2,21 lat (SE=0,5), w grupie 10 pacjentów raportowano 2 zgony.</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad (wynik w granicach 0-5 punktów).

Wyniki oceny jakościowej w poszczególnych porównaniach są następujące:

- badanie RCT porównujące sildenafil z placebo STARTS-1 (5/5pkt) i jego kontynuacja STARS-2 (ocena wg kryteriów AOTM IIC).

Dodatkowo opisano pilotażowe badanie Humpl 2005 oceniające efektywność sildenafilu (ocena IVA wg kryteriów AOTM).

Pozostałe opisane badania są niskiej jakości i uniemożliwiają przeprowadzenie porównania bezpośredniego. W retrospektywnym badaniu Hawort 2009 opierającym się na analizie rejestru znaleziono dwie podrupy obejmujące leczonych bozentanem (12 pacjentów) i syldenafilem (7). Jednakże próba ta jest niewystarczająca do przeprowadzenia porównania ze względu na ograniczenia dotyczące powyższego badania.

Badania FUTURE-1 i -2, BREATHE- 3 a także publikacje Brun 2007, Hislop 2011, Ivy 2010, Van Loon 2007, Maiya 2006, Dyer 2006 dotyczą oceny efektywności terapii bozentanem w omawianym wskazaniu.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. Ze względu na odnalezienie tylko 1 badania RCT dotyczącego sildenafilu (w którym grupa kontrolna było placebo) i braku badań wysokiej jakości umożliwiających porównanie sildenafilu i bozentanu wnioskowanie na podstawie przeglądu wnioskodawcy jest ograniczone.

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy

- analizę przeprowadzono w oparciu o doniesienia z niskiego poziomu wiarygodności.
- zidentyfikowano jedynie 1 badanie RCT oceniające sildenafil w analizowanej populacji chorych spełniające kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego. Dla bozentanu dostępne były co najwyżej badania prospektywne bez grupy kontrolnej, obserwacje retrospektywne i wyniki analiz rejestrów chorych. Ponadto, w celu uzupełnienia wyników badań włączonych do przeglądu, a zwłaszcza wyników faz przedłużonych obserwacji (odpowiednio STARTS-2 i FUTURE-2), włączono 4 abstrakty konferencyjne.
- Ze względu na brak możliwości ilościowego porównania sildenafilu i bozentanu w oparciu o badania włączone do przeglądu, przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie analizowanych opcji terapeutycznych.
- Zidentyfikowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami pod względem charakterystyki populacji (wiek, postać PAH, klasa czynnościowa wg WHO, wyjściowe parametry hemodynamiczne), dawkowania leków, jednoczesnego stosowania innych leków, w tym prostanoidów podawanych dożylnie, czasu trwania leczenia/obserwacji czy ocenianych punktów końcowych. Ponadto, schematy dawkowania sildenafilu i bozentanu w większości badań, w tym również w badaniu RCT dla sildenafilu, są niezgodne z ChPL oraz zapisami programu lekowego.
- Ograniczenie analizy stanowi duża dysproporcja liczby badań (pacjentów) z udziałem sildenafilu oraz bozentanu włączonych do przeglądu, a także mała liczebność grup w poszczególnych badaniach. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu włączono 205 chorych (3 badania), z czego 174 wzięło udział w randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym STARTS-1. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bozentanu włączono ok. 500 chorych (10 badań).
- W jedynym randomizowanym badaniu STARTS-1 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. modified intention-to-treat). Ponadto, w dostępnych publikacjach z badania STARTS-1 nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej. Domyślnie przyjęto, że jest to badanie superiority, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo.
- Mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia i możliwość przeprowadzenia wyłącznie jakościowego przeglądu systematycznego, wnioski dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu i bozentanu w analizowanej populacji chorych są bardzo ograniczone.

Ograniczenia analizy wg analityków AOTM

Wnioskodawca przedstawił ograniczenia dotyczące badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy, które zostały ocenione przez analityków Agencji jako poprawne. Należy podkreślić, że wnioskowanie w oparciu o przeprowadzone jakościowe porównanie pośrednie jest ograniczone z uwagi na heterogeniczność włączonych do analizy badań.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności syldenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Uwzględniono także wyniki długoterminowego, randomizowanego przedłużenia badania STARTS-1 (STARTS-2).

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego STARTS-1 (syldenafil) i długoterminowego, randomizowanego przedłużenia tego badania (STARTS-2), 3 opracowań wtórnych oraz dodatkowych doniesień naukowych z niższego poziomu wiarygodności (11 badań) przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa z badań nierandomizowanych zostały opisane w tabeli w podrozdziale 3.3.1.3. *Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.*

STARTS-1

W badaniu STARTS-1 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła poprawa wydolności wysiłkowej mierzona za pomocą % zmiany średniej wartości szczytowego pochłaniania tlenu (PVo₂) od wartości wyjściowej do końca leczenia. W badaniu uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. modified intention-to-treat). Dodatkowo, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono w populacji per protocol (zgodnie z protokołem).

Do analizy skuteczności syldenafilu włączono 234 chorych, z czego 42 chorych przyjmowało niskie dawki, 55 chorych – średnie dawki, 77 chorych – wysokie dawki leku oraz 60 chorych - placebo. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

W grupie chorych przyjmujących średnią dawkę syldenafilu wykazano istotny statystycznie wzrost skorygowanego względem placebo szczytowego pochłaniania tlenu (PVo₂) od wartości wyjściowej do końca leczenia (o 11,3% ± 4,8 [95% CI: 1,7; 20,9], p<0,05). W pozostałych grupach, pomimo wyraźnej poprawy, wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. U pacjentów z IPA/HPAH przyjmujących syldenafil wykazano większą skorygowaną względem placebo % zmianę wyjściowej wartości PVo₂ w porównaniu do pacjentów z APAH: 12,5% ± 7,7 [95% CI: -3,1; 28,2] vs 4,7% ± 4,6 [95% CI: -4,5; 14,0].

W przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego (mPVRI) odnotowano poprawę zależną od dawki. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP) uległo istotnej statystycznie redukcji w grupie syldenafilu w wysokiej dawce (-7,3 mmHg ± 2,6 [95% CI: -12,4; -2,1], p=0,006), natomiast współczynnik naczyniowego oporu płucnego (mPVRI) - w grupie syldenafilu w średniej, wysokiej oraz połączonej dawce (stosunek syldenafilu do placebo odpowiednio: 0,819 [95% CI: 0,684; 0,981], p=0,031; 0,727 [95% CI: 0,612; 0,863], p<0,001 oraz 0,836 [95% CI: 0,720; 0,971], p=0,019). W grupie stosującej niską dawkę badanego produktu nie wykazano znaczącej różnicy w porównaniu z placebo w zakresie mPAP (różnica wynosząca 1,6 mmHg) oraz mPVRI (różnica rzędu 2%).

We wszystkich trzech grupach stosujących syldenafil odnotowano poprawę w zakresie wskaźnika sercowego (CI) w porównaniu z placebo, wynoszącą – odpowiednio – 10%, 4% i 15% dla grupy otrzymującej małą, średnią i dużą dawkę produktu, jednak tylko dla dawki średniej wynik osiągnął poziom istotności statystycznej (stosunek syldenafilu do placebo: 1,148 [95% CI: 1,026; 1,286], p=0,017).

Średnie ciśnienie w prawym przedsionku (mRAP) oraz czas trwania ćwiczeń nie uległy istotnym statystycznie zmianom.

U uczestników badania stosujących wysoką dawkę syldenafilu wykazano znaczącą poprawę w zakresie klasy czynnościowej wg WHO w porównaniu z placebo. Iloraz szans dla grup leczonych syldenafilem w małej, średniej i dużej dawce, w porównaniu z placebo, wynosił odpowiednio OR=0,6 [95% CI: 0,2; 2,0], OR=2,3 [95% CI: 0,8; 6,7] oraz OR=4,5 [95% CI: 1,6; 13,1]. Poprawę WHO-FC o co najmniej 1 klasę raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie syldenafilu w wysokiej dawce w porównaniu do placebo (RR=3,31 [95% CI: 1,18; 9,33], p=0,02, RD=0,15 [95% CI: 0,04; 0,27], p=0,007, NNT16 tyg.=7 [95% CI: 4; 24]).

Nie obserwowano wyraźnych różnic pomiędzy wynikami kwestionariusza Child Health Questionnaire–Parent Form 28 u chorych przyjmujących syldenafil i placebo.

Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów/rodziców raportowało umiarkowaną lub znaczną poprawę ogólnego stanu klinicznego w grupie chorych przyjmujących syldenafil w wysokiej dawce w porównaniu do placebo (RR=2,10 [95% CI: 1,22; 3,60], p=0,007, RD=0,24 [0,09; 0,39], p=0,002, NNT16 tyg.=5 [95% CI: 3; 12]). W przypadku oceny lekarzy, istotną statystycznie poprawę raportowano we wszystkich 3 grupach leczonych za pomocą syldenafilu (dawka: niska - LD, średnia - MD, wysoka - HD) w porównaniu do placebo:

- SIL-LD vs PLA: RR=2,62 [95% CI: 1,05; 6,53], p=0,04, RD=0,16 [95% CI: 0,01; 0,32], p=0,04, NNT16 tyg.=7 [95% CI: 4; 114];
- SIL-MD vs PLA: RR=2,73 [95% CI: 1,14; 6,53], p=0,02, RD=0,17 [95% CI: 0,03; 0,31], p=0,02, NNT16 tyg.=6 [95% CI: 4; 31];
- SIL-HD vs PLA: RR=2,86 [95% CI: 1,24; 6,60], p=0,01, RD=0,19 [95% CI: 0,06; 0,31], p=0,004, NNT16 tyg.=6 [95% CI: 4; 17]).

Jedynie u 1 pacjenta w grupie SIL-MD i 2 pacjentów w grupie SIL-HD obserwowano pogorszenie stanu klinicznego.

Około połowa pacjentów w każdej grupie nie stosowała żadnej konwencjonalnej terapii w momencie rozpoczęcia badania. Zaledwie kilku pacjentów w każdej grupie wymagało dodatkowej terapii ($\leq 6,5\%$) lub przerwania dodatkowej konwencjonalnej terapii ($\leq 9,1\%$)

Tabela 29 Skorygowane względem placebo zmiany wyjściowych wartości parametrów hemodynamicznych po 16 tygodniach przyjmowania syldenafilu.

Punkt końcowy	SIL-LD	SIL-MD	SIL-HD	SIL-CD
PVo ₂ , ml/kg/min, % zmiana średnia (SE) [95% CI]* p*	n=24 3,8 (5,0) [-6,1; 13,7] ≥0,05	n=26 11,3 (4,8) [1,7; 20,9] <0,05	n=27 8,0 (4,9) [-1,6; 17,6] ≥0,05	n=77 7,7 (4,0) [-0,2; 15,6] 0,056
mPAP, mmHg średnia (SE) [95% CI] p	n=39 1,6 (3,1) [-4,5; 7,6] 0,610	n=55 -3,5 (2,7) [-8,9; 1,9] 0,199	n=71 -7,3 (2,6) [-12,4; -2,1] 0,006	n=165 -3,1 (2,2) [-7,5; 1,3] 0,172
mPVRI współczynnik** [95% CI] p	n=37 0,982 [0,802; 1,203] 0,859	n=51 0,819 [0,684; 0,981] 0,031	n=68 0,727 [0,612; 0,863] <0,001	n=156 0,836 [0,720; 0,971] 0,019
CI współczynnik** [95% CI] p	n=37 1,100 [0,963; 1,258] 0,161	n=51 1,043 [0,925; 1,176] 0,486	n=69 1,148 [1,026; 1,286] 0,017	n=157 1,096 [0,994; 1,210] 0,066
mRAP, mmHg średnia (SE) [95% CI] p	n=39 -0,2 (0,9) [-1,9; 1,6] 0,849	n=55 -0,2 (0,8) [-1,7; 1,4] 0,811	n=71 -1,1 (0,8) [-2,6; 0,3] 0,128	n=165 -0,5 (0,6) [-1,8; 0,8] 0,440
czas trwania ćwiczeń, % zmiana średnia (SE) [95% CI] p	n=24 10,3 (7,8) [-5,2; 25,9] 0,190	n=26 11,4 (7,7) [-3,8; 26,6] 0,139	n=27 6,0 (7,6) [-9,2; 21,1] 0,436	n=77 9,2 (6,2) [-3,1; 21,5] 0,139

CD – wszystkie dawki łącznie (ang. *combined dose*); CI – wskaźnik sercowy (ang. *cardiac index*); HD – wysoka dawka (ang. *high dose*); LD – niska dawka (ang. *low dose*); MD – średnia dawka (ang. *medium dose*); p – poziom istotności statystycznej; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; mPVRI – średni współczynnik oporu naczyń płucnych; mRAP – średnie ciśnienie w prawym przedsionku; SE – błąd standardowy; SIL – syldenafil; PVo₂ – szczytowe pochłanianie tlenu.

* oszacowania na podstawie modelu ANCOVA skorygowane względem zmiennych towarzyszących: wartości wyjściowej, etiologii i masy ciała;

** stosunek syldenafilu do placebo.

Tabela 30 Zmiana klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawa ogólnego stanu klinicznego chorych w badaniu STARTS-1.

Punkt końcowy	SIL-LD, N=42	SIL-MD, N=55	SIL-HD, N=77	PLA, N=60
poprawa WHO-FC				
OR [95% CI]; p	0,6 [0,2; 2,0]; ns	2,3 [0,8; 6,7]; ns	4,5 [1,6; 13,1]; <0,05	na
poprawa WHO-FC ≥ 1 , n (%)	6 (14,3)	10 (18,2)	17 (22,1)	4 (6,7)
RR [95% CI]; p	2,14 [0,64; 7,13]; ns	2,73 [0,91; 8,20]; ns	3,31 [1,18; 9,33]; 0,02	na
RD [95% CI]; p	0,08 [-0,05; 0,20]; ns	0,12 [-0,00; 0,24]; ns	0,15 [0,04; 0,27]; 0,007	na
NNT [95% CI]	na	na	7 [4; 24]	na
poprawa stanu chorego - ocena pacjenta/rodzica, n (%)	15 (35,7)	19 (34,6)	35 (45,5)	13 (21,6)
RR [95% CI]; p	1,65 [0,88; 3,09]; ns	1,59 [0,87; 2,91]; ns	2,10 [1,22; 3,60]; 0,007	na
RD [95% CI]; p	0,14 [-0,04; 0,32]; ns	0,13 [-0,03; 0,29]; ns	0,24 [0,09; 0,39]; 0,002	na
NNT [95% CI]	na	na	5 [3; 12]	na
poprawa stanu chorego - ocena lekarza, n (%)	11 (26,2)	15 (27,2)	22 (28,6)	6 (10,0)
RR [95% CI]; p	2,62 [1,05; 6,53]; 0,04	2,73 [1,14; 6,53]; 0,02	2,86 [1,24; 6,60]; 0,01	na
RD [95% CI]; p	0,16 [0,01; 0,32]; 0,04	0,17 [0,03; 0,31]; 0,02	0,19 [0,06; 0,31]; 0,004	na
NNT [95% CI]	7 [4; 114]	6 [4; 31]	6 [4; 17]	na

WHO-FC – klasa czynnościowa wg WHO.

STARTS-2

Pacjenci uczestniczący w badaniu STARTS-1 kwalifikowali się do udziału w długoterminowym, randomizowanym przedłużeniu badania ze wstępną fazą prowadzoną metodą ślepej próby, po której następował okres podawania syldenafilu w warunkach otwartej próby w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę syldenafilu (dawki takie same jak w badaniu STARTS-1). Pacjenci z grupy placebo zostali randomizowani do 1 z 3 grup syldenafilu.

Wskaźnik przeżycia po 3 latach, u pacjentów z masą ciała > 20 kg w badaniu wyjściowym oszacowano metodą Kaplana-Meiera na poziomie – odpowiednio – 92%, 90% i 84% w przypadku pacjentów w grupach stosujących małą, średnią i dużą dawkę badanego produktu. U pacjentów z masą ciała ≤ 20 kg w badaniu wyjściowym wskaźnik przeżycia wynosił odpowiednio 93% i 94% w przypadku pacjentów w grupach stosujących średnią i dużą dawkę badanego produktu.

Po ≥ 3 latach od rozpoczęcia badania STARTS-1 odnotowano 37 zgonów łącznie, w tym w 1 roku - 1 zgon, w 2 roku – 9 zgonów, w 3 roku – 9 zgonów, po ponad 3 latach - 18 zgonów. 26 zgonów wystąpiło w czasie leczenia i 11 zgonów – po ponad 7 dniach (mediana [zakres]: 287 [9-1202] dni) od przyjęcia ostatniej dawki leku. Dłuższe przeżycie obserwowano u chorych o masie ciała ≤ 20 kg, z PAH-CHD, niższą klasą czynnościową wg WHO, niższym PVRI, mPAP, RAP i NT-proBNP oraz wyższym wskaźnikiem sercowym. 28 zgonów (76%), w tym 19 kobiet, stanowili pacjenci z IPAH/HPAH (33% populacji całkowitej), 5 zgonów (4 kobiety) – pacjenci ze skorygowaną chirurgicznie CHD, 4 zgony (3 kobiety) – pacjenci z nieskorygowaną CHD. 38% zgonów stanowili pacjenci z PAH klasy III/IV wg WHO (15% populacji całkowitej). Odpowiednio 68%, 76%, 68%, 73% pacjentów, którzy zmarli miało gorsze wyjściowe mPAP, PVRI, CI, RAP niż średnia dla populacji ogólnej oraz 78% (25/32) pacjentów, którzy zmarli miało wyższy wyjściowy poziom NT-proBNP w porównaniu do populacji ogólnej.

Największy odsetek zgonów raportowano w grupie chorych przyjmujących wysokie dawki syldenafilu (22%) w porównaniu do średnich i niskich (odpowiednio 13,5% i 9%), przy czym dysproporcja ta była obserwowana wyłącznie w grupie średniej masy ciała (> 20-45 kg). Większą częstość występowania zgonów w grupie SIL-HD potwierdza również dodatkowa analiza post hoc, w której uwzględniono różne definicje dawek rzeczywistych, tj. po uwzględnieniu zmian dawkowania w czasie trwania badania. Uznano, że większość zgonów była związana z progresją choroby. W żadnym przypadku przyczyną zgonu wg badacza nie było stosowane leczenie.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 31 Wskaźniki przeżycia dzieci z PAH leczonych syldenafilem w badaniu STARTS-2

Punkt końcowy	SIL-LD	SIL-MD	SIL-HD
Przeżycie u pacjentów o masie ciała > 20 kg od rozpoczęcia badania STARTS-1			
1-roczone	100%	100%	100%
2-letnie	95%	95%	92%
3-letnie	92%	90%	84%
Przeżycie u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg od rozpoczęcia badania STARTS-1			
1-roczone	-	100%	97%
2-letnie	-	93%	94%
3-letnie	-	93%	94%
Przeżycie u pacjentów w populacji ogólnej od rozpoczęcia badania STARTS-1			
3-letnie	92%	91%	88%
Przeżycie od rozpoczęcia terapii syldenafilem			
populacja ogólna	94%	93%	89%
> 20 kg	94%	93%	84%
≤ 20 kg	-	94%	95%

Na podstawie danych odciętych po ≥ 3 latach od rozpoczęcia badania odnotowano 35 przypadków zgonu w trakcie leczenia lub w okresie obserwacji mającej na celu ocenę czasu przeżycia. Częstość występowania zgonów w grupach stosujących dużą, średnią i małą dawkę badanego produktu wynosiła odpowiednio: 20% (20 na 100 pacjentów), 14% (10 na 74 pacjentów) oraz 9% (5 na 55 pacjentów), z czego większość zgonów (74%) wystąpiła u chorych z IPA/HPA. Zgony najrzadziej występowały w grupach PAH ze skorygowaną wadą serca.

Częstość zgonów w grupie pacjentów przyjmujących syldenafil w wysokich dawkach była istotnie statystycznie większa w porównaniu do grup leczonych syldenafilem w małych dawkach (HR=2,99 [95% CI: 1,08; 8,28], p<0,05 i 3,50 [95% CI: 1,29; 9,51], p<0,05 od rozpoczęcia odpowiednio badania STARTS-1 i terapii syldenafilem). Zwiększone ryzyko zgonu u chorych przyjmujących dawki wysokie syldenafilu obserwowano po > 2 latach leczenia.

Tabela 32 Przeżycie 3-letnie w poszczególnych grupach chorych (metoda Kaplana-Meiera).

Punkt końcowy	PLA %	SIL-LD %	SIL-MD %	SIL-HD %
Od rozpoczęcia badania STARTS-1				
wszyscy	96	93	91	87
≤ 20 kg	100	Na*	93	91
> 20 kg	95	93	90	84
żyjący***	88	86	87	77
Od rozpoczęcia terapii syldenafilem (pacjenci z grupy PLA zmienili terapię na SIL)				
Wszyscy	**	94	93	88
≤ 20 kg	**	na*	94	93
> 20 kg	**	94	93	84
żyjący***	**	87	89	80
IPA/HPA	**	94 % (n=18)	78% (n=24)	82% (N=35)
≤ 20 kg	**	na*	86	87
> 20 kg	**	94	75	79
PAH-CHD	**	94% (n=37)	100% (N=50)	92% (N=65)

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Punkt końcowy	PLA %	SIL-LD %	SIL-MD %	SIL-HD %
≤ 20 kg	**	na*	100	96
> 20 kg	**	94	100	88

* pacjenci o masie ciała ≤ 20 kg nie przyjmowali niskich dawek syldenafilu;

** pacjenci z grupy placebo w badaniu STARTS-1 zostali randomizowani do grupy SIL-LD (n=13), SIL-MD (n=19) i SIL-HD (n=23) w badaniu STARTS-2; 5 pacjentów z grupy placebo nie uczestniczyło w badaniu STARTS-2 (nigdy nie otrzymało syldenafilu w ramach badania);

*** pacjenci żyjący w 3 roku badania (pacjentów utraconych z badania uznano za zmarłych).

Tabela 33 Częstość zgonów u dzieci z PAH leczonych syldenafilem w badaniu STARTS-2.

Punkt końcowy	SIL-LD, n/N (%)	SIL-MD, n/N (%)	SIL-HD, n/N (%)	SIL-CD, n/N (%)
zgony łącznie	5/55 (9)	10/74 (14)	20/100 (20)	35/229* (15)
≥8-20 kg	na	1/20 (5)	4/44 (9)	5/64 (8)
>20-45 kg	3/40 (8)	6/40 (15)	14/41 (34)	23/121 (19)
> 45 kg	2/15 (13)	3/14 (21)	2/15 (13)	7/44 (16)
IPAH/HPAH	3/18 (17)	9/24 (38)	14/35 (40)	26/77 (34)
PAH-CHD	2/37 (5)	1/50 (2)	6/65 (9)	9/152 (6)
- skorygowana CHD	0/21 (0)	0/29 (0)	4/34 (12)	4/84 (5)
- nieskorygowana CHD	2/16 (13)	1/21 (5)	2/31 (6)	5/68 (7)

* 5 pacjentów w grupie placebo nie brało udziału w badaniu STARTS-1, stąd nigdy nie otrzymało syldenafilu

Tabela 34 Przeżycie dzieci z PAH leczonych syldenafilem w badaniu STARTS-2

Punkt końcowy	SIL-LD, HR [95% CI]	SIL-MD, HR [95% CI]	SIL-HD, HR [95% CI]
Od rozpoczęcia badania STARTS-1			
vs SIL-LD	na	1,68 [0,56; 5,05]	2,99 [1,08; 8,28]
vs SIL-MD	na	na	1,77 [0,78; 4,01]
Od rozpoczęcia terapii syldenafilem			
vs SIL-LD	na	1,85 [0,63; 5,44]	3,50 [1,29; 9,51]
vs SIL-MD	na	na	1,89 [0,88; 4,07]

W tabeli przedstawiono rozkład przeżycia chorych w poszczególnych grupach w 1, 2 i 3 roku od rozpoczęcia badania STARTS-1.

Tabela 35 Przeżycie w poszczególnych grupach chorych od rozpoczęcia badania STARTS -1

Przeżycie	1 rok, n (%)	2 rok, n (%)	3 rok, n (%)
SIL-LD, n=42			
kontynuacja badania	37(88)	32(76)	30(71)
zgon w czasie leczenia	0(0)	1(2)	2(5)
przerwanie badania	5(12)	9(21)	10(24)
pacjent żyje	4(10)	7(17)	6(14)
zgon po zakończeniu leczenia	0(0)	1(2)	1(2)
utrata z obserwacji	1(2)	1(2)	3(7)

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Przeżycie	1 rok, n (%)	2 rok, n (%)	3 rok, n (%)
SIL-MD, n=55			
kontynuacja badania	52(95)	46(84)	41(75)
zgon w czasie leczenia	0(0)	1(2)	2(4)
przerwanie badania	3(6)	8(15)	12(22)
pacjent żyje	2(4)	4(7)	7(13)
zgon po zakończeniu leczenia	0(0)	2(4)	3(6)
utrata z obserwacji	1(2)	2(4)	2(4)
SIL-HD, n=77			
kontynuacja badania	68(88)	59(77)	54(70)
zgon w czasie leczenia	1(1)	5(7)	7(9)
przerwanie badania	8(10)	13(17)	16(21)
pacjent żyje	5(7)	6(8)	5(7)
zgon po zakończeniu leczenia	0(0)	0(0)	2(3)
utrata z obserwacji	3(4)	7(9)	9(12)
PLA, n=60			
kontynuacja badania	49(82)	47(48)	41(68)
zgon w czasie leczenia	0(0)	0(0)	1(2)
przerwanie badania	11(18)	13(22)	18(30)
pacjent żyje	7(12)	8(13)	12(20)
zgon po zakończeniu leczenia	0(0)	0(0)	1(2)
utrata z obserwacji	4(7)	5(8)	5(8)

Ryzyko zgonu było istotnie statystycznie większe w grupie pacjentów przyjmujących syldenafil w wysokich dawkach w porównaniu do placebo w analizie obejmującej okres od rozpoczęcia badania STARTS-1 (HR=4,73 [95% CI: 1,60; 13,97]) oraz grup leczonych syldenofilem w niskich dawkach od rozpoczęcia badania STARTS-1 i terapii syldenofilem (odpowiednio: HR=3,38 [95% CI: 1,23; 9,27] i HR=3,95 [95% CI: 1,46; 10,65]).

Większość zgonów obserwowano u pacjentów z gorszymi wyjściowymi parametrami w porównaniu do średniej dla populacji ogólnej - w analizie jednoczynnikowej wykazano, że 11 parametrów jest istotnie ($p < 0,05$) związanych ze śmiertelnością. Różnice w wyjściowych wartościach parametrów uznanych, jako czynniki rokownicze (zmiennie objaśniające) obserwowano również pomiędzy grupami, co może mieć związek ze zwiększoną śmiertelnością chorych w grupie SIL-HD vs SIL-LD.

W analizie obejmującej wyłącznie pacjentów, dla których dostępne były wyjściowe dane dla zmiennych objaśniających, brak uwzględnienia tych zmiennych w modelu dało zbliżone wyniki do otrzymanych w analizie podstawowej – poziom istotności statystycznej osiągnięto dla porównania SIL-HD vs PLA i SIL-HD vs SIL-LD w analizie uwzględniającej okres od rozpoczęcia badania STARTS-1 (odpowiednio: HR=4,69 [95% CI: 1,59; 13,86] i HR=3,26 [95% CI: 1,19; 8,93]) oraz SIL-HD vs SIL-LD w analizie uwzględniającej okres od rozpoczęcia terapii syldenofilem (HR=3,84 [95% CI: 1,42; 10,35]).

Uwzględnione w analizach dawki były zgodne z początkowym przypisaniem pacjentów do grup. Należy zwrócić jednak uwagę, że aż u 51% pacjentów z grupy SIL-LD zwiększono dawkę syldenafilu, podczas gdy u chorych w grupie SIL-MD i SIL-HD zwiększenie dawki nastąpiło jedynie u odpowiednio 15% i 13 % pacjentów.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

3.3.3.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania STARTS-1 i STARTS-2

Do oceny bezpieczeństwa w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym wykorzystano dane uzyskane w badaniu STARTS-1 wraz z

przedłużeniem tegoż badania (STARTS-2) Dodatkowo przytoczono informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego leku Revatio.

STARTS-1

W badaniu STARTS-1 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT, ang. *modified intention-to-treat*).

Do analizy bezpieczeństwa syldenafilu włączono 234 chorych, z czego 42 chorych przyjmowało niskie dawki, 55 chorych – średnie dawki, 77 chorych – wysokie dawki leku oraz 60 chorych - placebo. Okres obserwacji wynosił 16 tygodni.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa raportowane w badaniu włączonym do analizy. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego za pomocą syldenafilu u dzieci w wieku 1-17 lat w badaniu STARTS-1 było bezpieczne i dobrze tolerowane. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowało w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Nie raportowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w czasie trwania badania. Ponadto, w grupie chorych przyjmujących syldenafil wystąpiły jedynie 2 zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. Łącznie raportowano 11 ciężkich ZN, z czego jedynie 2 były związane z leczeniem za pomocą syldenafilu w grupie wysokiej dawki (stridor oraz arytmia komorowa).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STARTS-1 z częstością $\geq 3\%$. Najczęściej występowały ból głowy, gorączka, infekcje górnych dróg oddechowych, wymioty i biegunka.

Analiza wykazała, że jedynie gorączka występowała z istotnie statystycznie większą częstością w grupie SIL-MD w porównaniu do PLA (RR=8,73 [95% CI: 1,13; 67,55], $p=0,04$, RD=0,13 [95% CI: 0,03; 0,23], $p=0,01$, NNH16 tyg.=7 [95% CI: 4; 33]). Ponadto, obserwowano tendencję w kierunku większej częstości występowania gorączki w grupie SIL-HD, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. W połączonej grupie wszystkich dawek syldenafilu obserwowano większą częstość występowania gorączki, zapalenia gardła i nudności w porównaniu do placebo, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

W ciągu 16 tygodni badania nie obserwowano wpływu syldenafilu na parametry laboratoryjne i życiowe, wzrost lub rozwój, wzrok oraz wyniki EKG.

Tabela 36 Ocena bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u dzieci z PAH w badaniu STARTS-1 – zestawienie wyników, cz. 1

Badanie	Randomizowani, N	Ciężkie ZN, n (%)	ZN pow. przerw. leczenia, n (%)	Ból głowy, n (%)	Zawroty głowy, n (%)	Gorączka, n (%)	URTI, n (%)	Zapalenie oskrzeli, n (%)	Zapalenie nosogardzieli, n (%)
SIL-LD	42	0 (0)	1 (2)	5 (12)	2 (5)	3 (7)	5 (12)	2 (5)	3 (7)
SIL-MD	55	0 (0)	0 (0)	6 (11)	2 (4)	8 (15)	9 (16)	5 (9)	3 (6)
SIL-HD	77	2 (3)*	1 (1)	12 (16)	2 (3)	9 (12)	7 (9)	3 (4)	2 (3)
SIL-CD	174	2 (3)*	1 (1)	23 (13)	6 (3)	20 (12)	21 (12)	10 (6)	8 (5)
PLA	60	0 (0)	0 (0)	8 (13)	2 (3)	1 (2)	4 (7)	1 (2)	4 (7)

URTI – infekcje górnych dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infection*); ZN – zdarzenia niepożądane; * łącznie 11 ciężkich ZN, z czego 2 związane z leczeniem (stridor, arytmia komorowa).

Tabela 37 Ocena bezpieczeństwa stosowania syldenafilu u dzieci z PAH w badaniu STARTS-1 – zestawienie wyników, cz. 2.

Badanie	Randomizowani, N	Zapalenie gardła, n (%)	Kaszel, n (%)	Katar, n (%)	Wymioty, n (%)	Nudności, n (%)	Biegunka, n (%)	Ból górnej części brzucha, n (%)	Krwawienie z nosa, n (%)	Zwiększona częstość erekcji, n (%)
SIL-LD	42	3 (7)	2 (5)	0 (0)	3 (7)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
SIL-MD	55	3 (6)	4 (7)	4 (7)	5 (9)	4 (7)	3 (6)	3 (6)	2 (4)	3 (13)
SIL-HD	77	1 (1)	2 (3)	2 (3)	11 (14)	4 (5)	7 (9)	3 (4)	3 (4)	3 (12)
SIL-CD	174	7 (4)	8 (5)	6 (3)	19 (11)	8 (5)	12 (7)	6 (3)	6 (3)	6 (9)
PLA	60	0 (0)	3 (5)	0 (0)	4 (7)	0 (0)	5 (8)	1 (2)	2 (3)	0 (0)

Tabela 38 Ocena bezpieczeństwa. SIL-LD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN pow. przerw. leczenia	42/60	4,26 [0,18; 102,00]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns	na
ból głowy	42/60	0,89 [0,31; 2,54]	ns	-0,01 [-0,14; 0,12]	ns	na
zawroty głowy	42/60	1,43 [0,21; 9,74]	ns	0,01 [-0,06; 0,09]	ns	na
gorączka	42/60	4,29 [0,46; 39,80]	ns	0,05 [-0,03; 0,14]	ns	na

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
URTI	42/60	1,79 [0,51; 6,26]	ns	0,05 [-0,06; 0,17]	ns	na
zapalenie oskrzeli	42/60	2,86 [0,27; 30,50]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
zapalenie nosogardzieli	42/60	1,07 [0,25; 4,54]	ns	0,005 [-0,10; 0,11]	ns	na
zapalenie gardła	42/60	9,93 [0,53; 187,35]	ns	0,07 [-0,01; 0,16]	ns	na
kaszel	42/60	0,95 [0,17; 5,45]	ns	-0,002 [-0,09; 0,08]	ns	na
wymioty	42/60	1,07 [0,25; 4,54]	ns	0,005 [-0,10; 0,11]	ns	na
biegunka	42/60	0,57 [0,12; 2,81]	ns	-0,04 [-0,13; 0,06]	ns	na
ból górnej części brzucha	42/60	0,47 [0,02; 11,33]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
krwawienie z nosa	42/60	0,71 [0,07; 7,62]	ns	-0,01 [-0,07; 0,06]	ns	na

Tabela 39 Ocena bezpieczeństwa. SIL-MD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ból głowy	55/60	0,82 [0,30; 2,21]	ns	-0,02 [-0,14; 0,09]	ns	na
zawroty głowy	55/60	1,09 [0,16; 7,48]	ns	0,003 [-0,06; 0,07]	ns	na
gorączka	55/60	8,73 [1,13; 67,55]	0,04	0,13 [0,03; 0,23]	0,01	7 [4; 33]
URTI	55/60	2,45 [0,80; 7,52]	ns	0,10 [-0,02; 0,21]	ns	na
zapalenie oskrzeli	55/60	5,45 [0,66; 45,24]	ns	0,07 [-0,01; 0,16]	ns	na
zapalenie nosogardzieli	55/60	0,82 [0,19; 3,49]	ns	-0,01 [-0,10; 0,07]	ns	na
zapalenie gardła	55/60	7,63 [0,40; 144,36]	ns	0,05 [-0,01; 0,12]	ns	na
kaszel	55/60	1,45 [0,34; 6,21]	ns	0,02 [-0,07; 0,11]	ns	na
katar	55/60	9,80 [0,54; 178,02]	ns	0,07 [-0,002; 0,15]	ns	na
wymioty	55/60	1,36 [0,39; 4,82]	ns	0,02 [-0,07; 0,12]	ns	na

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
nudności	55/60	9,80 [0,54; 178,02]	ns	0,07 [-0,002; 0,15]	ns	na
biegunka	55/60	0,65 [0,16; 2,61]	ns	-0,03 [-0,12; 0,06]	ns	na
ból górnej części brzucha	55/60	3,27 [0,35; 30,54]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
krwawienie z nosa	55/60	1,09 [0,16; 7,48]	ns	0,00 [-0,06; 0,07]	ns	na
zwiększona częstość erekcji	55/60	7,63 [0,40; 144,36]	ns	0,05 [-0,01; 0,12]	ns	na

Tabela 40 Ocena bezpieczeństwa. SIL-HD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN	77/60	3,91 [0,19; 79,95]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	77/60	2,35 [0,10; 56,59]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
ból głowy	77/60	1,17 [0,51; 2,68]	ns	0,02 [-0,10; 0,14]	ns	na
zawroty głowy	77/60	0,78 [0,11; 5,37]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
gorączka	77/60	7,01 [0,91; 53,84]	ns	0,10 [0,02; 0,18]	0,01	9 [5; 46]
URTI	77/60	1,36 [0,42; 4,44]	ns	0,02 [-0,07; 0,11]	ns	na
zapalenie oskrzeli	77/60	2,34 [0,25; 21,91]	ns	0,02 [-0,03; 0,08]	ns	na
zapalenie nosogardzieli	77/60	0,39 [0,07; 2,06]	ns	-0,04 [-0,11; 0,03]	ns	na
zapalenie gardła	77/60	2,35 [0,10; 56,59]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
kaszel	77/60	0,52 [0,09; 3,01]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
katar	77/60	3,91 [0,19; 79,95]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
wymioty	77/60	2,14 [0,72; 6,40]	ns	0,08 [-0,02; 0,18]	ns	na
nudności	77/60	7,04 [0,39; 128,23]	ns	0,05 [-0,005; 0,11]	ns	na
biegunka	77/60	1,09 [0,36; 3,27]	ns	0,01 [-0,09; 0,10]	ns	na

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ból górnej części brzucha	77/60	2,34 [0,25; 21,91]	ns	0,02 [-0,03; 0,08]	ns	na
krwawienie z nosa	77/60	1,17 [0,20; 6,77]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na
zwiększona częstość erekcji	77/60	5,47 [0,29; 103,99]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na

Tabela 41 Ocena bezpieczeństwa. SIL-CD vs PLA w oparciu o wyniki badania STARTS-1.

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie ZN	174/60	1,74 [0,08; 35,80]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
ZN pow. przerw. leczenia	174/60	1,05 [0,04; 25,33]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
ból głowy	174/60	0,99 [0,47; 2,10]	ns	-0,001 [-0,10; 0,10]	ns	na
zawroty głowy	174/60	1,03 [0,21; 4,99]	ns	0,001 [-0,05; 0,05]	ns	na
gorączka	174/60	6,90 [0,95; 50,29]	ns	0,10 [0,04; 0,16]	0,0008	10 [6; 24]
URTI	174/60	1,81 [0,65; 5,06]	ns	0,05 [-0,03; 0,13]	ns	na
zapalenie oskrzeli	174/60	3,45 [0,45; 26,38]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
zapalenie nosogardzieli	174/60	0,69 [0,22; 2,21]	ns	-0,02 [-0,09; 0,05]	ns	na
zapalenie gardła	174/60	5,23 [0,30; 90,20]	ns	0,04 [0,003; 0,08]	0,04	24 [12; 377]
kaszel	174/60	0,92 [0,25; 3,35]	ns	-0,004 [-0,07; 0,06]	ns	na
katar	174/60	4,53 [0,26; 79,26]	ns	0,03 [-0,002; 0,07]	ns	na
wymioty	174/60	1,64 [0,58; 4,62]	ns	0,04 [-0,04; 0,12]	ns	na
nudności	174/60	5,93 [0,35; 101,14]	ns	0,05 [0,01; 0,09]	0,02	21 [11; 144]
biegunka	174/60	0,83 [0,30; 2,25]	ns	-0,01 [-0,09; 0,07]	ns	na
ból górnej części brzucha	174/60	2,07 [0,25; 16,84]	ns	0,02 [-0,02; 0,06]	ns	na
krwawienie z nosa	174/60	1,03 [0,21; 4,99]	ns	0,001 [-0,05; 0,05]	ns	na

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Punkt końcowy	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zwiększona częstość erekcji	174/60	4,53 [0,26; 79,26]	ns	0,03 [-0,002; 0,07]	ns	na

STARTS-2

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 40% pacjentów (n=94), najczęściej infekcje (n=47, w tym zapalenie płuc [n=15] i URTI [n=7]), zaburzenia oddechowe (n=29, w tym pogorszenie PH [n=10] i pogorszenie PAH [n=7]), zaburzenia sercowe (n=26, w tym niewydolność serca [n=11]).

8 ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: niska dawka - zapalenie jelit i spadek masy ciała; średnia dawka - zapalenie żołądka i jelit, drgawki; wysoka dawka - nadwrażliwość i stridor, hipoksja, arytmia komorowa, krwawienie z nosa).

Poniżej przedstawiono częstość występowania zgonów po uwzględnieniu rzeczywistych dawek sildenafilu przyjmowanych przez chorych w badaniu.

Tabela 42 Częstość występowania zgonów po uwzględnieniu rzeczywistych dawek sildenafilu przyjmowanych przez chorych w badaniu

Punkt końcowy	SIL-LD, n/N (%)	SIL-MD, n/N (%)	SIL-HD, n/N (%)	SIL-CD, n/N (%)
zgony łącznie	5/55 (9)	10/74(14)	22/100 (22)	37/229*(16)
Końcowa dawka w czasie leczenia**				
Niska	1/27(4)	0/1(0)	0/0(0)	1/28(4)
Średnia	3/20(15)	7/62(11)	0/3(0)	10/85(12)
Wysoka	1/8(13)	3/11(27)	22/97(23)	26/116(22)
Końcowa dawka				
Brak leczenia	2/17(12)	4/24(17)	5/29(17)	11/70(16)
Niska	0/15(0)	0/0(0)	0/0(0)	0/15(0)
Średnia	2/18(11)	3/41(7)	0/3(0)	5/62(8)
wysoka	1/5(20)	3/9(33)	17/68(25)	21/82(26)
Dawka modalna				
Brak leczenia	1/12(8)	0/8(0)	3/14(21)	4/34(12)
Niska	4/37(11)	0/0(0)	0/0(0)	4/37(11)
Średnia	0/2(0)	9/63(14)	0/2(0)	9/67(13)
wysoka	0/4(0)	1/3(33)	19/84(23)	20/91(22)

* z 234 pacjentów w badaniu STARTS-1, 5 pacjentów w grupie placebo nie brało udziału w badaniu STARTS-1, stąd nigdy nie otrzymało sildenafilu;** uwzględniono pacjentów, którzy przerwali leczenie – przyjęto ostatnią dawkę przyjmowaną przez tych chorych.

Poprawa przeżycia została zaobserwowana w grupie gdzie pacjenci przyjmowali wyższe dawki niż przypisane do masy ciała. Wśród pacjentów z grupy SIL-LD wyższe dawki otrzymywało 51%, w grupie SIL-HD – 13% co może mieć wpływ na zaobserwowane różnice w śmiertelności pomiędzy obiema grupami.

W badaniach STARTS-1 i STARTS-2 u większości pacjentów zaobserwowano więcej niż 1 zdarzenie niepożądane przy czym do najczęstszych opisanych należą: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy (15%) i wymioty (6%). Dwa ostatnie zdarzenia niepożądane były skorelowane z leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych było w stopniu łagodnym lub umiarkowanym.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 41% pacjentów (n=97), najczęściej infekcje (n=43, w tym zapalenie płuc [n=16] i infekcje górnych dróg oddechowych [n=7]), zaburzenia oddechowe (n=32, w tym pogorszenie PH [n=12] i pogorszenie PAH [n=7]), zaburzenia sercowe (n=26, w tym niewydolność serca [n=11]). Pięć ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: niska dawka - zapalenie jelit; średnia dawka - drgawki; wysoka dawka - nadwrażliwość i stridor, hipoksja, arytmia komorowa). 17 pacjentów przerwało badanie STARTS-1 lub STARTS-2 z powodu ZN (w większości związanych z badaną chorobą), jedynie 5 ZN uznano za związane z przyjmowanym leczeniem (po 1 zdarzeniu: spadek masy ciała, drgawki, stridor, duszność i hipoksja, wysypka plamista).

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 43 Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach STARTS-1 i STARTS-2 łącznie

Zdarzenia niepożądane (ZN), n (%)	PLA, n=60	SIL-LD, n=42	SIL-MD, n=55	SIL-HD, n=77	SIL+PLA, n=234
ZN łącznie	57 (95)	41 (98)	55 (100)	72 (94)	225 (96)
ZN związane z leczeniem	31 (52)	19 (45)	23 (42)	42 (55)	115 (49)
Ciężkie ZN łącznie	15 (25)	12 (29)	33 (60)	37 (48)	97 (41)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	0 (0)	1 (2)	1 (2)	3 (4)	5 (2)
ZN pow. przerw. leczenia łącznie	5 (8)	2 (5)	5 (9)	4 (5)	16 (7)
ZN pow. przerw. leczenia związ. z leczeniem	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	5 (2)
Infekcje górnych dróg oddechowych	18 (30)	7 (17)	17 (31)	29 (38)	71 (30)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące u $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup					
Ból głowy	19 (32)	12 (29)	12 (22)	20 (26)	63 (27)
Wymioty	9 (15)	13 (31)	12 (22)	20 (26)	54 (23)
Zapalenie oskrzeli	7 (12)	9 (21)	13 (24)	15 (19)	44 (19)
Zapalenie gardła	10 (17)	13 (31)	8 (15)	10 (13)	41 (18)
Kaszel	10 (17)	6 (14)	12 (22)	12 (16)	40 (17)
Zapalenie nosogardzieli	15 (25)	9 (21)	6 (11)	10 (13)	40 (17)
Gorączka	4 (7)	7 (17)	13 (24)	16 (21)	40 (17)
Biegunka	11 (18)	5 (12)	9 (16)	13 (17)	38 (16)
Krwawienie z nosa	4 (7)	4 (10)	10 (18)	8 (10)	26 (11)
Angina	7 (12)	7 (17)	3 (5)	8 (10)	25 (11)
Nieżyt nosa	6 (10)	4 (10)	6 (11)	7 (9)	23 (10)
Nadciśnienie płucne	5 (8)	3 (7)	6 (11)	4 (5)	23 (10)
Zawroty głowy	6 (10)	6 (14)	3 (5)	8 (10)	23 (10)
Ból w klatce piersiowej	5 (8)	4 (10)	2 (4)	12 (16)	23 (10)
Zapalenie płuc	4 (7)	4 (10)	8 (15)	7 (9)	23 (10)
Grypa	8 (13)	2 (5)	5 (9)	7 (9)	22 (9)
Tętnicze nadciśnienie płucne	1 (2)	3 (7)	4 (7)	12 (16)	20 (9)
Zwiększona częstość erekcji*	1 (5)	0 (0)	4 (7)	3 (4)	8 (9)
Ból brzucha	3 (5)	2 (5)	3 (5)	11 (14)	19 (8)
Zapalenie żołądka i jelit	7 (12)	3 (7)	3 (5)	6 (8)	19 (8)
Nudności	2 (3)	1 (2)	5 (9)	10 (13)	18 (8)
Utrata przytomności	3 (5)	4 (10)	7 (13)	4 (5)	18 (8)
Zmęczenie	3 (5)	4 (10)	6 (11)	5 (6)	18 (8)
Ból górnej części brzucha	3 (5)	0 (0)	5 (9)	9 (12)	17 (7)
Zapalenie ucha	6 (10)	2 (5)	4 (7)	3 (4)	15 (6)
Infekcja gardła	2 (3)	2 (5)	6 (11)	4 (5)	14 (6)

* obejmuje również określenie "spontaniczny wzwód"; przedstawiono, jako odsetek u mężczyzn w każdej grupie (łącznie n = 89)

3.3.3.2. Analiza bezpieczeństwa na podstawie porównania pośredniego

Porównanie pośrednie wykazuje, że obie substancje lecznicze – bozentan i syldenafil – charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W grupach przyjmujących syldenafil najczęściej raportowano ból głowy, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, najczęściej były to zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia. W przypadku bozentanu, oprócz infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często obserwowano hipotensję systemową oraz obrzęk, jak również

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Raportowane w badaniach zgony i przyczyny przerwania leczenia najczęściej nie były związane z przyjmowanym lekiem.

Ze względu na ograniczenia dowodów naukowych niewielka ilość wysokiej jakości badań (1 badanie RCT porównujące syldenafil z placebo), a także słaba jakość pozostałych badań, w tym brak wysokiej jakości badania z grupą kontrolną dla bozentanu, nie jest możliwe wiarygodne porównanie obu substancji.

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Na podstawie odnalezionych wytycznych syldenafil może być uznany za porównywalną opcję terapeutyczną w stosunku do bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Komunikaty FDA, EMA, URPL

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach organizacji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków: U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w celu wyszukania dokumentów dotyczących leku Revatio (syldenafil) i Tracleeru (bozentan). Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla wnioskowanej technologii.

U.S. Food and Drug Administration (FDA)

30 sierpnia 2012 r. opublikowano zalecenia, w których syldenafil (Revatio®) nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym w związku z wynikami długoterminowego badania wskazującego na większe ryzyko zgonu u pacjentów przyjmujących wyższe dawki leku w porównaniu do pacjentów przyjmujących niższe dawki leku oraz brak poprawy wydolności wysiłkowej u chorych przyjmujących niższe dawki leku.

Syldenafil (Revatio®) nie został zarejestrowany przez FDA w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH, a stosowanie pozarejestrowane (ang. off-label) nie jest rekomendowane.

W komunikacie z dnia 31 marca 2014 r. FDA zaznacza, że komunikat z dnia 30 sierpnia 2012 r. miał na celu uświadomienie że w badaniu STARTS-2 zaobserwowano korelację pomiędzy zwiększoną liczbą zgonów w grupie pacjentów stosujących większe dawki syldenafilu w porównaniu do pacjentów przyjmujących niskie dawki leku. FDA zaznacza, że brak rejestracji syldenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, mogą mieć miejsce sytuacje gdzie korzyść z zastosowania leczenia tym lekiem będzie w korzystnym stosunku do ryzyka związanego z terapią u dzieci. Leczenie w populacji pediatrycznej jest mocno ograniczone i nie należy niepodawać leku w uzasadnionych przypadkach przy ścisłym monitorowaniu. W badaniu STARTS-2 pacjenci w grupie z wysoką dawką przyjmowali dawki 2-4 krotnie większe od zalecanych w charakterystyce produktu leczniczego.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania syldenafilu (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym wydanych przez European Medicines Agency (EMA).

W związku ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności podczas stosowania większych niż zalecane dawek syldenafilu (Revatio®) u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym Charakterystyka Produktu Leczniczego została zaktualizowana o nowe ostrzeżenia dotyczące niestosowania w analizowanym wskazaniu większych dawek syldenafilu (Revatio®) niż dawki zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

20 września 2011 r. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikował list od Pfizer Polska Sp. z o.o. informujący o bezpieczeństwie produktu Revatio® uwzględniające zwiększone ryzyko śmiertelności związane ze stosowaniem większych niż zalecane dawek produktu leczniczego Revatio (cytrynian syldenafilu) u dzieci i młodzieży z TNP. Treść informacji zawartych w liście została uzgodniona z Europejską Agencją ds. Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Nie odnaleziono doniesień FDA, EMA, URPL nowszych niż te przedstawione przez wnioskodawcę.

Bezpieczeństwo na podstawie informacji z charakterystyki produktu leczniczego

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 44 Bezpieczeństwo syldenafilu na podstawie ChPL Revatio

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie żołądka i jelit
zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	niedokrwistość
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zatrzymanie płynów
zaburzenia psychiczne	często	bezsenna, lęk
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	bóle głowy
	często	migrena, drżenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczulica
Zaburzenia oka	często	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oka
	niezbyt często	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka
	częstość nieznana	<i>nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, ubytki pola widzenia*</i>
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	częstość nieznana	<i>nagła utrata słuchu</i>
	bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
	częstość nieznana	<i>niedociśnienie</i>
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	często	krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, niestrawność
	często	zapalenie żołądka, choroba refluksowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	łysienie, rumień, nocne poty
	częstość nieznana	<i>wysypka</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	bóle kończyn
	często	bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	krwawienie z prącia, hematospermia, ginekomastia
	częstość nieznana	<i>priapizm, wydłużenie czasu erekcji</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	gorączka

* te działania niepożądane zostały zgłaszane u pacjentów przyjmujących syldenafil w celu leczenia zaburzeń wzroku u mężczyzn (ang. male erectile dysfunction, MED).

Prescrire

Dodatkowo przeszukano stronę internetową francuskiego towarzystwa Prescrire. Odnalezione doniesienia przedstawiono poniżej.

Prescrire 2003 April informuje o nienormalnym widzeniu kolorów i jasności, jako dwóch efektach ubocznych stosowania sildenafilu obserwowanych w czasie przedmarketingowych badań. Oba zależne od wielkości dawki i odwracalne, prowadzą do przeciwwskazania stosowania go u pacjentów z dziedziczną degeneracją siatkówki i zapaleniem siatkówki. Raportowano kilka przypadków neuropatii niedokrwiennej nerwu wzrokowego (cz. przednia), od kiedy sildenafil pojawił się na rynku. Są to potencjalnie ciężkie działania niepożądane, które mogą mieć trwałe następstwa w postaci ubytku pola widzenia.

Prescrire 2006 December dla doustnego leczenia PAH brak jest niezbitych dowodów, że sildenafil jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany niż bosentan, który pozostaje lepszą opcją przed odwołaniem się do leczenia dożylnego epoprostenolem.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Prescrire 2010 April dla syldenafilu w łagodnym PAH (analiza retrospektywna podgrup). Nieuzasadnione ryzyko bez namacalnych korzyści – dla pacjentów z łagodnym PAH (kl II) jest dostępnych dwóch antagonistów inhibitora endoteliny, z czego żaden nie ma udowodnionego wpływu na przeżycie, a oba mają częste i ciężkie działania uboczne. SIL też ma rejestrację w tym wskazaniu. Ocena kliniczna oparta o porównanie z placebo na podstawie kontrolowanego badania na 277 pacjentach z kl. III przedłożonego do dokumentów rejestracyjnych. Podgrupa z łagodnym PAH (39% populacji badanej), była analizowana retrospektywnie, tylko 24 pac. dostawało 20 mg/dz. Średnia 6MWD wzrosła o ok 50 m.(IS). Działania niekorzystne były częste: ból głowy 41,7%, zawroty głowy 16,7%, ból brzucha 12,5%. Jeden pacjent doświadczył poważnego zaburzenia czynności lewej komory serca, jako związanego z leczeniem SIL. Terapia SIL niesie ryzyko krwotoku i zaburzeń nerwów czuciowych i zaburzeń skórnych. Jest także wysokie ryzyko interakcji z innymi lekami. W praktyce działania niepożądane przeważają nad dokumentowanymi korzyściami u pacjentów z łagodnym PAH.

Prescrire 2012 February, „Po pierwsze, nie szkodzić” - w kontrolowanym placebo badaniu na dzieciach z ograniczoną dzienną aktywnością spowodowaną PAH, wysokie dawki SIL prowadzą do krótkoterminowej poprawy w leczeniu objawów z jednoczesnym wzrostem śmiertelności. Dzieci z PAH III WHO/NYHA doświadczają ograniczenia aktywności. Doustny bosentan jest opcją leczenia. Niekontrolowane badania sugerują, że bosentan wydłuża przeżycie i poprawia krótkoterminowo stan funkcjonowania, ale może powodować problemy związane z rozszerzeniem naczyń, uszkodzenie wątroby i potencjalnie poważne zaburzenia hematologiczne. Zgodnie z wnioskami autorów: Dla dorosłych SIL jest nie lepszy niż bosentan. Dla dzieci SIL jest zarejestrowany od 1 r.ż.. Słabe dowody: placebo kontrolowane bad. trydawkowego podawania zal. od mc.podwójnie ślepe 16 tyg. bad. podawania SIL, po którym dzieci dostawały kontynuację SIL w ten sam sposób jak pacjenci z gr. placebo. 234 dzieci z IPAH lub PAH z wrodzoną wadą serca. ¼ była poniżej 7 r.ż., tylko 15% było PAH III, większość z I i II. Po 16 tyg tylko dzieci na wysokich dawkach SIL wykazały IS poprawę w aktywności w porównaniu do placebo, szczególnie w PAH FC III. Jednak wystąpiły poważne działania niepożądane, wszystkie wymienione w ChPL. SIL powoduje krótkoterminową poprawę u dzieci z PAH III, jednakże wzrasta też śmiertelność, dlatego lepiej kontynuować leczenie bosentanem, aż będzie więcej danych.

Prescrire 2012 February, zaburzenia widzenia kolorów związane z SIL pojawiają się 1-2 godz. po zażyciu leku, po 3 do 6-ciu zanikają, są zależne od dawki. Nie wydają się być związane z poważnym uszkodzeniem oka, lecz szczególna uwaga należy się pacjentom z degeneracją siatkówki.

Prescrire 2013, September, zestawienie zbiorcze informacji z różnych doniesień na temat neuropatii obwodowych, w tym zmian w widzeniu. W podsumowaniu oceniono, że w analizowanych doniesieniach zawsze te same leki są zaangażowane w neuropatie obwodowe. Leki które wywołują neuropatie odpowiedzialne za przewodzenie światła/neuropatie nerwu wzrokowego to inhibitory PDE5: sildenafil, tadalafil, vardenafil.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo syldenafilu (Revatio) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 1 pierwotne badanie z randomizacją (STARTS-1) wraz z jego kontynuacją (STARTS-2), w których dokonano porównania syldenafilu z placebo.

Dodatkowo do przeglądu włączyło 3 opracowań wtórnych i 11 badań niskiej jakości, badań jednoramiennych dostarczających informacji dotyczących stosowania syldenafilu i bozentranu (komparatora wskazanego przez wnioskodawcę i ekspertów klinicznych).

Ze względu na małą ilość dowodów naukowych przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentranu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Syldenafil u większości pacjentów charakteryzował się wysoką skutecznością w zakresie obniżania klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawą wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą współczynnika pochłaniania tlenu i testu 6-minutowego marszu. Zmiana parametrów hemodynamicznych była zależna od dawki syldenafilu – największe efekty otrzymano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego oraz wskaźnika sercowego podczas stosowania średniej i wysokiej dawki, natomiast dawki niskie nie powodowały istotnych zmian.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Podczas terapii bozentanem u większości chorych obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-minutowego marszu. Pomimo braku zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia, wyniki kwestionariusza Global Clinical Impression ocenionego przez opiekuna i lekarza dziecka wskazują na poprawę stanu chorego po zastosowaniu bozentanu. Największe zmiany parametrów hemodynamicznych raportowano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego.

Na podstawie przedstawionych badań można wnioskować o równej skuteczności porównywanych substancji leczniczych w populacji pediatrycznej.

Bezpieczeństwo

Komunikat U.S. Food and Drug Administration (FDA) wskazuje na zwiększoną śmiertelność podczas leczenia za pomocą syldenafilu w wysokich dawkach (2-4 krotnie wyższych od stosowanych we wskazaniach rejestracyjnych – charakterystyka produktu leczniczego). Stosowanie niskich dawek nie znalazło uzasadnienia ze względu na brak zmian.

Obie substancje lecznicze (SIL i BOS) charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W grupach przyjmujących syldenafil najczęściej raportowano ból głowy, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jednak były to zazwyczaj zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia. W przypadku bozentanu, oprócz infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często obserwowano hipotensję systemową oraz obrzęk, jak również wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Raportowane w badaniach zgony i przyczyny przerwania leczenia najczęściej nie były związane z przyjmowanym lekiem.

4. Uzupełniająca analiza kliniczna AOTM

4.1. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

4.1.1. Alternatywne technologie medyczne

4.1.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Eksperti kliniczni nie odnieśli się w opiniach do schematów terapii skojarzonej stosowanych w populacji pediatrycznej, wskazali jedynie, że taka terapia jest stosowana.

Aktualnie ze środków publicznych taka terapia nie jest w Polsce finansowana.

4.1.1.2. Komparatory

Tabela 45. Zestawienie komparatorów i uzasadnienie wyboru

Komparator w analizie klinicznej	Uzasadnienie
Bozentan w monoterapii	W aktualnym programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.o) dla populacji pediatrycznej jedynym dostępnym lekiem jest bozentan w monoterapii. Jednakże w kryteriach włączenia badań zdecydowano się nie ograniczać do konkretnego komparatora.

4.1.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W drodze przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych dotyczących stosowania syldenafilu w skojarzeniu z dowolnym innym lekiem stosowanym w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP.

4.1.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM

4.1.3.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w dniu 19.08.2014 przeprowadzono wyszukiwanie w bazach MEDLINE (via Ovid), EMBASE (via Ovid), The Cochrane Library. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, strony zagranicznych agencji HTA.

Przeszukano także systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W fazie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, a także z wyszukiwarek internetowych.

4.1.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 46. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego AOTM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP	Populacja dorosłych
Interwencja	Syldenafil w skojarzeniu z bozentanem	Monoterapia syldenafilem
Komparatory	-	-
Punkty końcowe	-	-
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne, (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	Opracowania poglądowe, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

4.1.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Tabela 47 Charakterystyka badania oceniającego efektywność kliniczną terapii skojarzonej w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Douwes 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak („no specific funding”)	Badanie: prospektywne obserwacyjne Liczba ośrodków: 1 ośrodek w Holandii Opis metody randomizacji: nd Zaślepienie: brak Opis utraty chorych z badania: tak Wyniki dla populacji ITT: nd Klasyfikacja AOTM: podtyp	<ul style="list-style-type: none"> • bosentan w monoterapii w dawce 31,25 mg (waga 10-20 kg), 62,5 mg (waga 20-40 kg), 125 mg (waga >40 kg) 2x dziennie lub 2-4 mg/kg 2x dziennie • sildenafil podawany doustnie w docelowej dawce 10/20 mg (zależnie od wagi <20 lub >20 kg) 3 razy dziennie Wszyscy pacjenci	Kryteria włączenia: pacjenci z iPAH/HPAH lub PAH-CHD leczeni bozentanem (monoterapia) w referencyjnym holenderskim ośrodku w latach 2007-2013 Kryteria wykluczenia: brak możliwości przeprowadzenia testu 6MWD	<ul style="list-style-type: none"> • test 6MWD (6-minutowy test marszu), • klasa funkcjonalna (WHO), • NT-proBNP • profil bezpieczeństwa

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	IVC Okres obserwacji: ocena wyników po 5, 10, 15 i 21 miesiącach (mediana 5,5 (3,6-7,2) roku) hipoteza: nd Ocena w skali GRADE: niska	otrzymywali bosentan w monoterapii, a w przypadku klinicznego pogorszenia (w zakresie klasy funkcjonalnej, 6MWD, NT-proBNP) – dodatkowo sildenafil.	Liczebność populacji ogółem: N=24 (włączonych), w tym N=15 otrzymało terapię skojarzoną	

4.1.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania znaleziono jedynie badanie 1 badanie obserwacyjne. Ze względu na brak badań wyższej jakości spełniających kryteria włączenia opisano tylko badanie Douwes 2014. Należy mieć na uwadze, że opisane badanie jest niskiej jakości i wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.

4.1.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej.

4.1.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej

Do prospektywnego obserwacyjnego badania *Douwes 2014*, włączono 24 dzieci z iPAH/HPAH lub PAH-CHD leczonych bosentanem w referencyjnym holenderskim ośrodku w latach 2007-2013, spośród których 15, z powodu klinicznego pogorszenia, otrzymało dodatkowo sildenafil. Retrospektywnie podzielono obserwowaną kohortę na 2 grupy: leczoną monoterapią przez cały okres badania oraz leczoną początkowo bosentanem, a później terapią skojarzoną, i porównano wyniki w celu oceny przydatności dodania sildenafilu do bosentanu.

Wyjściowo, badane grupy nie różniły się między sobą w zakresie rozpoznania, dotychczasowego leczenia, parametrów klinicznych i hemodynamicznych. Pacjenci charakteryzowali się ciężkim PAH z wysokimi wartościami mPAP i PVRi, bez oznak obrzęku płuc. Ponad połowa chorych kwalifikowała się do III klasy WHO. Szczegółowe rozpoznania analizowanej kohorty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w zakresie rozpoznania

Diagnoza [n (%)]	N=24	Leczeni monoterapią (N=9)	Leczeni terapią skojarzoną (N=15)	p
IPAH/HPAH	11 (45,8)	3 (33,3)	8 (53,3)	0,423
PAH-CHD	13 (54,2)	6 (66,7)	7 (46,7)	-
mieszanie się krwi przed zastawką trójdzielną	2 (15,4)	1 (16,7)	1 (14,3)	>0,999
mieszanie się krwi po zastawce trójdzielnej	10 (76,9)	5 (83,3)	5 (71,4)	-
prawidłowe mieszanie się krwi po zastawce trójdzielnej	1 (7,7)	-	1 (14,3)	-
Zespół Eisenmenger'a	11 (84,6)	5 (83,3)	6 (85,7)	-

Mediana wieku pacjentów wyniosła 11,3 (6,7-15,3) lat, większość (70,8%) stanowiły dziewczęta.

Mediana czasu trwania monoterapii bosentanem, w grupie pacjentów pozostających na tej terapii przez cały okres badania, wyniosła 5,0 (3,7-6,1) lat, natomiast dodanie sildenafilu u pozostałych pacjentów nastąpiło po 2,6 (0,9-6,4) lat monoterapii bosentanem. Nie podano informacji o długości stosowania terapii skojarzonej.

U 3 z 15 pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną konieczne było dodanie także prostacyklin, z powodu braku poprawy klasy funkcjonalności (z IV klasy) u dwóch pacjentów oraz pogorszenia do IV klasy u jednego

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

pacjenta. Włączenie prostacyklin nastąpiło po 8,0, 39,7 i 40,3 miesiącach. W momencie włączenia prostacyklin pacjenci zostali wyłączeni z analizy wyników w celu nie zawyżania wyników syldenafilu.

Skuteczność wynikająca z dodania do bosentanu syldenafilu została oceniona w zakresie klasy wydolności, testu 6MWD oraz NT-proBNP po 4,5 (3,5-5,1), 9,7 (9,0-11,7), 15,4 (15,0-16,0) i 21,3 (20,2-21,7) miesiącach od momentu włączenia sildenafilu. Oceny dokonano względem wartości sprzed włączenia sildenafilu oraz względem grupy pozostającej na monoterapii bosentanem.

Dodanie sildenafilu do bosentanu zaskutkowało istotną statystycznie poprawą w zakresie testu 6 minutowego dystansu (w każdym z ocenianych okresów) oraz w zakresie klasy funkcjonalnej (po 15 i 21 miesiącach) względem oceny przed włączeniem sildenafilu. Zaobserwowano także niewielki spadek poziomu NT-proBNP, ale bez istotności statystycznej.

W porównaniu z grupą pozostającą na monoterapii bosentanem, pacjenci, którzy otrzymali dodatkowo syldenafil, osiągnęli lepsze lub co najmniej takie same przeżycie bez transplantacji.

4.1.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Douwes 2014 w odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanych terapii, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych ani wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Dodanie syldenafilu do bosentanu było dobrze tolerowane.

4.1.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnalezione dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane w rozdziale 3.3.4. *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.*

4.2. Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

4.2.1. Alternatywne technologie medyczne

4.2.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Szczegółowe opinie ekspertów przedstawiono w podrozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

W klasie czynnościowej WHO III, jako leki pierwszego wyboru polecane są: ambrisentan, bosentan, epoprostenol, wziewny iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil podskórny lub wziewny - klasa wskazań I. Jako leki drugiego rzutu wymienia się: dożylny iloprost oraz dożylny treprostinil - klasa zaleceń IIa.

Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych w leczeniu TNP przedstawiono w podrozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

4.2.1.2. Komparatory

Tabela 49. Zestawienie komparatorów i uzasadnienie wyboru

Komparator w analizie klinicznej	Uzasadnienie	Komentarz
Bozentan ambrisentan	W aktualnym programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.o) dla populacji dorosłych w III klasie czynnościowej WHO dostępnymi lekami są bozentan, tadalafil, ambrisentan	W opinii ekspertów głównym lekiem stosowanym w praktyce klinicznej jest bozentan Mimo tego nie ograniczono wyszukiwania do konkretnego komparatora

4.2.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie pierwotnych dowodów naukowych. Ponieważ nie odnaleziono badań RCT nowszych niż badania rejestracyjne, odstąpiono od wyszukiwania dowodów wtórnych, które wobec powyższego nie wniosłyby nic nowego do wnioskowania o skuteczności

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

i bezpieczeństwie syldenafilu w monoterapii w tej populacji chorych, tj. pacjentów dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyłączeniem chorych z zespołem Eisenmengera.

4.2.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM

4.2.3.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w dniu 19.08.2014 przeprowadzono wyszukiwanie w bazach MEDLINE (via Ovid), EMBASE (via Ovid), The Cochrane Library.

Przeszukano także systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W fazie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, a także z wyszukiwarek internetowych.

4.2.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 50. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego AOTM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci dorośli z TNP z III klasa czynnościowa wg WHO	Pacjenci z współistniejącym zespołem Eisenmengera.
Interwencja	Syldenafil 20 mg/3x dziennie stosowany w monoterapii	
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne, (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	Opracowania poglądowe, badania wtórne, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

4.2.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Nie odnaleziono randomizowanych badań nowszych niż badania rejestracyjne. Syldenafil w TNP u dorosłych był już przedmiotem oceny Agencji, stanowiącym podstawę do wydania przez Radę Konsultacyjną AOTM Uchwały 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Uchwała ta była podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ww. leków stosowanych w TNP w ramach programu lekowego. Na dzień dzisiejszy syldenafil jest w tej populacji chorych finansowany ze środków publicznych.

Wobec powyższego odstąpiono od wykonania analizy klinicznej dla tej populacji.

4.2.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Nie dotyczy.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

4.2.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Nie dotyczy.

4.2.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej

Nie dotyczy.

4.2.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

4.2.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnalezione dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane w rozdziale 3.3.4. *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.*

4.3. Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

4.3.1. Alternatywne technologie medyczne

4.3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 51 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	Bosentan (70%), brak leczenia (30%)
[REDACTED]	Jeśli w klasie II WHO - zwykle bez swojego leczenia Jeśli w III klasie WHO – najczęściej leczeni bosentanem w ramach PT NFZ lub - w przypadku nietolerancji/progresji choroby innymi technologiami w obrębie II fazy programu

Tabela 52 Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zastępowanych technologii przez technologię wnioskowaną – dorośli z zespołem Eisenmengera

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	Bosentan – zastąpiony w ok. 20%, brak leczenia powinien być zastąpiony w 100%
[REDACTED]	Leczenie bosentanem

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

--	--

Tabela 53 Przegląd najskuteczniejszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	Najskuteczniejsze są preparaty prostacykliny podawane podskórnie (Remodulin) lub dożylnie (Veletri, Flolan).
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	Brak danych
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

Tabela 54 Przegląd najtańszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	bosentan
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	Leczenie generycznymi preparatami sildenafilu do czasu progresji do klasy III WHO
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

Tabela 55 Przegląd rekomendowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	Bosentan (klasa zaleceń I/B) oraz inne leki z grupy ERA, inh bitorów PDE5, prostanoidy, ale z niższym poziomem rekomendacji i siły dowodów (IIa/C)
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	Odniosłem się do stanowiska wytycznych ESC/ERS, które są przyjęte przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Kardiologia Polska 2009), ERA – BOSE, ERA, PDE5, Prostanoidy
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

Jako terapie rekomendowane do leczenia dorosłych z zespołem Eisenmengera wskazują bosentan (klasa zaleceń I/B) oraz inne leki z grupy ERA, inhibitorów PDE5, prostanoidy, ale z niższym poziomem rekomendacji i siły dowodów (IIa/C).

Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych w leczeniu TNP przedstawiono w podrozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

4.3.1.2. Komparatory

Tabela 56 Zestawienie komparatorów i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej	Uzasadnienie	Komentarz
Bozentan Iloprost Trepostynil	W aktualnym programmie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.o) dla populacji dorosłych z zespołem Eisenmengera w monoterapii dostępnymi lekami są bozentan, iloprost, trepostynik	W opinii ekspertów głównym lekiem stosowanym w praktyce klinicznej jest bozentan Mimo tego nie ograniczono wyszukiwania do konkretnego komparatora

4.3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*D'Alto 2014, Said 2013*) odnoszące się do wnioskowanej technologii, jednakże oba przedstawiały wnioski z jedno i tego samego badania, odpowiadającego kryteriom wyszukiwania, dlatego też odstąpiono od opisywania ich w niniejszym rozdziale.

4.3.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM

4.3.3.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w dniu 19.08.2014 przeprowadzono wyszukiwanie w bazach MEDLINE (via Ovid), EMBASE (via Ovid), The Cochrane Library.

Przeszukano także systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W fazie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, a także z wyszukiwarek internetowych.

4.3.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 57 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego AOTM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z TNP z zespołem Eisenmengera	Pacjenci z TNP bez zespołu Eisenmengera
Interwencja	Syldenafil – 20 mg x razy dziennie	-
Komparatory	Dowolne leki na TNP	-
Punkty końcowe	-	-
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne, (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	Opracowania poglądowe, badania wtórne, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

4.3.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Odnaleziono jedno badanie Zhang 2011 spełniające kryteria wyszukiwania.

Tabela 58 Charakterystyka badań włączonych do analizy w populacji dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Zhang 2011 Źródło finansowania: Shanghai New Frontier Project (SHDC12010102), the Program for Young Excellent Talents in Tongji University (2009KJ042) i China National 973 Project (2007CB512008)	Badanie: prospektywne obserwacyjne, wieloośrodkowe Liczba ośrodków: 4 ośrodki w Chinach Opis metody randomizacji: nd Zaślepienie: brak Opis utraty chorych z badania: tak (7 pacjentów) Wyniki dla populacji ITT: nd Klasyfikacja AOTM: podtyp IVA Okres obserwacji: 12 miesięcy (kontrola co 3-6 mcy) hipoteza: nd Ocena w skali GRADE: niska	syldenafil podawany doustnie w stałej dawce 20 mg 3 razy dziennie, długoterminowo, do momentu wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych. Niezależnie, kontynuowano terapię konwencjonalną: diuretykami, warfaryną i digoksyną.	Kryteria włączenia: nieleczeni wcześniej pacjenci z zespołem Eisenmenger'a (potwierdzony klinicznie i ultrasonograficznie), wiek >14 lat, stabilni klinicznie przez ostatnie 3 mce Kryteria wykluczenia: złożone wrodzone wady serca, dysfunkcja lewej komory (frakcja wyrzutowa <40%), restrykcyjna choroba płuc (całkowita pojemność płuc <70%), obturacyjne choroby płuc (wymuszona objętość wydechu w czasie 1 sek (FEV1) <70% przewidziana z a FEV1/nasilona pojemność życiowa płuc <60%), przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne lub choroby tętnic wieńcowych. Liczebność populacji ogółem: N=91 (włączonych), N=84 (analizowanych)	pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • test 6MWD (6-minutowy test marszu), • saturacja spoczynkowa, drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • parametry hemodynamiczne, • klasa funkcjonalna (WHO), • stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi; pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • kliniczne pogorszenie (zgon, przeszczep serca lub płuc, hospitalizacja z powodu PAH i inicjacja specyficznego leczenia prostanoidami, antagonistami receptora endoteliny), • profil bezpieczeństwa

4.3.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Badanie Zhang 2011 jest prospektywnym obserwacyjnym, wieloośrodkowym badaniem. Należy mieć na uwadze, że opisane badanie jest niskiej jakości i wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.

4.3.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej.

4.3.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej

W badaniu Zhang 2011, prospektywnej, wieloośrodkowej próbie pre-test post-test, oceniano długoterminową (do 12 miesięcy) skuteczność stosowania syldenafilu u chorych z zespołem Eisenmenger'a. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: 6-minutowy test marszu oraz saturacja spoczynkowa. Stan pacjenta oceniano co 3-6 miesięcy do czasu pogorszenia w klasie funkcjonalnej.

Do badania włączono 91 pacjentów, jednak 7 zostało utraconych z obserwacji i wyniki przedstawiono dla 84, z których 58 stanowiły kobiety, 26 mężczyzn. Średni wiek włączonych pacjentów wyniósł 28 ± 9 lat (zakres: 14-56); wszyscy reprezentowali na wstępie II-IV klasę niewydolności WHO, przy czym 53% stanowili pacjenci z grupą II. Dominowała etiologia za-zastawkowa (34 VSD, 23 PDA i 2 VSD+PDA vs 25 ASD), która wiązała się z gorszą saturacją spoczynkową (85+/-5% vs 89+/-4%, p=0,001) i wyższym mPAP 83+/-18 mm vs 70+/-19 mm; p=0,004).

Syldenafil podawano doustnie w stałej dawce 20 mg 3 razy dziennie, długoterminowo, do momentu wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych. Niezależnie, kontynuowano terapię konwencjonalną: diuretykami, warfaryną i digoksyną. Ostatecznie, średni czas leczenia sildenafilem wyniósł 12,3+/-4,3 mca.

Tabela 59 Wyniki analizy skuteczności – populacja ogólna; wyniki w 12 mcznym okresie obserwacji

Punkt końcowy [jednostka miary]	Średnia (95% CI)		Różnica (95% CI)
	pre-test	post-test	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Ocena kliniczna			
6MWD [m]	430+/-101	486+/-94	56 (42; 69); p<0,0001
SaO2 [%]	86,4+/-5,2	88,8+/-4,5	2,4 (1,8; 2,9); p<0,0001
wynik w skali Borga	3,2+/-1,9	2,2+/-1,4	-1,0 (-1,4; 0,6); <0,0001
Hgb [g/]	169+/-32	162+/-31	-7,0 (-11; -3); p=0,002
UA [μ mol/l]	387+/-103	372+/-107	-15 (-36; 5); p=0,139
Parametry hemodynamiczne			
HR [bpm]	82+/-12	bd	-1,4 (-4,2; 1,4); p=0,323
mSAP [mm Hg]	82+/-10	81+/-9	-1,3 (-3,5; 0,9); p=0,248
mRAP [mm Hg]	5+/-5	bd	-0,8 (-0,3; 1,8); p=0,159
mPCWP [mm Hg]	5+/-5	bd	-0,2 (-1,3; 0,9); p=0,682
mPAP [mm Hg]	79+/-19	74+/-168	-4,7 (-7,5; -1,9); p=0,001
Qpi [l/min/m ²]	2,5+/-0,8	3,1+/-1,9	0,6 (0,2; 0,9); p=0,001
Qp/Qs	0,9+/-0,3	1,1+/-0,5	0,2 (0,1; 0,2); p=0,002
PVRi [dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²]	2580+/-1177	2106+/-9	-474 (-634; -314); p<0,0001
SVRi [dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²]	2345+/-828	2211+/-845	-133 (-292; 25); p=0,099
PVRi/FSVRi	1,17+/-0,56	1,05+/-0,63	-0,12 (-0,22; -0,01); p=0,033

Po 12 miesiącach obserwacji, w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę w średnich wynikach badanej grupy względem wartości początkowych. Średni 6 minutowy dystans zwiększył się z 430+/-101 m do 486+/-94 m (różnica: 56 (42; 69); p<0,0001), zaś średnia spoczynkowa saturacja wzrosła z 86,4+/-5,2% do 88,8+/-4,5% (różnica: 2,4 (1,8; 2,9); p<0,0001).

W zakresie parametrów biochemicznych, stężenie kwasu moczowego w surowicy zmniejszyło się, ale bez istotności statystycznej, natomiast poziom hemoglobiny istotnie statystycznie spadł (różnica: -7,0 (-11; -3); p=0,002).

Wśród parametrów hemodynamicznych, istotną poprawę w ciągu 12 miesięcy leczenia syldenafilem odnotowano dla mPAP (-4,7 (-7,5; -1,9); p=0,001), Qpi (0,6 (0,2; 0,9); p=0,001) i PVRi (-474 (-634; -314); p<0,0001). Ani mSAP, ani SVRi nie uległy istotnej statystycznie redukcji, aczkolwiek współczynnik PVRi/FSVRi istotnie się zmniejszył (-0,12 (-0,22; -0,01); p=0,033).

W badaniu odnotowano także zwiększenie grupy pacjentów w lepszej klasie funkcjonalności w porównaniu do wartości bazowych; udziały w grupach I, II, III i IV wyniosły, odpowiednio: 0%, 53%, 39%, 8% na początku badania, i 8%, 81%, 10% i 1% na końcu badania. Różnica była, według autorów publikacji, istotna statystycznie.

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu ani przeszczepu serca/płuc. U 8 pacjentów (9,5%; 6 w klasie III i 2 w klasie II WHO) konieczna była hospitalizacja (n=10) z powodu: zapalenia płuc (n=6), krwioplucia (n=2), postępującej niewydolności prawokomorowej (n=2).

Tabela 60 Wyniki analizy skuteczności – analiza w podgrupach; wyniki w 12 mcznym okresie obserwacji

Punkt końcowy [jednostka miary]	Różnica (95% CI)	
	ASD	VSD/PDA
Ocena kliniczna		
6MWD [m]	48 (22; 74); p=0,001	59 (42; 75); p<0,0001
SaO2 [%]	1,3 (0,3; 2,3); p=0,015	2,8 (2,2; 3,4); p<0,0001
wynik w skali Borga	-1,2 (-1,9; -0,5); p=0,002	-0,9 (-1,4; -0,4); p=0,001
Hgb [g/]	-7,3 (-12,2; -2,4); p=0,005	-7,0 (-12,6; 1,1); p=0,02
UA [μ mol/l]	-33 (-66; -1); p=0,105	-8 (-34; 18); p=0,556
Parametry hemodynamiczne		
HR [bpm]	-2,8 (-7,4; 1,8); p=0,212	-2,2 (-5,5; 1,1); p=0,1

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Punkt końcowy [jednostka miary]	Różnica (95% CI)	
	ASD	VSD/PDA
mSAP [mm Hg]	-1,0 (-6,1; 4,1); p=0,692	-1,4 (-3,9; 1,0); p=0,244
mRAP [mm Hg]	0,6 (-1,1; 2,2); p=0,492	0,8 (-0,5; 2,2); p=0,222
mPCWP [mm Hg]	0,1 (-1,8; 1,9); p=0,929	-0,4 (-1,7; 1,0); p=0,608
mPAP [mm Hg]	-5,4 (-10,0; 0,9); p=0,022	-4,4 (-8,0; -0,9); p=0,016
Qpi [l/min/m ²]	0,4 (0,1; 0,8); p=0,011	0,7 (0,2; 1,1); p=0,009
Qp/Qs	0,1 (0,1; 0,2); p=0,270	0,2 (0,1; 0,3); p=0,004
PVRi [dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²]	-466 (-744; 189); p=0,002	-477 (-677; -277); p<0,0001
SVRi [dyn x s x cm ⁻⁵ x m ²]	-282 (-629; 64); p=0,452	-70 (-247; -107); p=0,432
PVRi/FSVRi	-0,07 (-,31; 0,17); p=0,539	-0,14 (-0,25; -0,02); p=0,027

Analiza w podgrupach wykazała, że poprawa w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych po 12 miesiącach terapii syldenofilem dotyczy zarówno PAH o etiologii przed-, jak i zastawkowej. Podobne wyniki jak dla populacji ogólnej zaobserwowano także w zakresie parametrów biochemicznych i hemodynamicznych.

4.3.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu Zhang 2011 najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (51%) oraz zaczerwienienie (43%); poza tym raportowano: przekrwienie błony śluzowej nosa (6%), biegunka (2%), niestrawność (2%), ból kończyny (2%), wysypka skórna (1%), bóle mięśni (1%). Większość działań niepożądanych miało charakter łagodny i przejściowy; większość także wystąpiła w trakcie pierwszych 2 tygodni leczenia.

4.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnalezione dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane w rozdziale 3.3.4. *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.*

4.4. Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

4.4.1. Alternatywne technologie medyczne

4.4.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 61 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z II klasą czynnościową wg WHO) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Interwencje stosowane
[REDACTED]	Generyczny sildenafil (50% ze względu na uwarunkowania ekonomiczne), leki stosowane w badaniach klinicznych (10%), brak leczenia (40%)
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	Samofinansowanie leczenia generycznymi preparatami sildenafilu do czasu progresji do klasy III WHO
[REDACTED]	
[REDACTED]	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 62 Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zastępowanych technologii przez technologię wnioskowaną – dorośli z II klasą czynnościową wg WHO

Ekspert	Opinia – Zastępowane technologie
[REDACTED]	Generyczny sildenafil samofinansowany przez pacjentów, brak leczenia – prawdopodobnie zostaną zastąpione w 100%
[REDACTED]	Samofinansowanie leczenia generycznymi preparatami sildenafilu do czasu progresji do klasy III WHO

Tabela 63 Przegląd najskuteczniejszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z II klasą czynnościową wg WHO) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Najskuteczniejsze technologie
[REDACTED]	Brak jest badań porównawczych. Należy przypuszczać, że w II klasie czynnościowej podobnie jak w cięższych postaciach TNP najskuteczniejsze są preparaty prostacykliny podawane podskórnie (Remodulin) lub dożylnie (Veletri, Flolan). Ze względu na niewygodę i działania uboczne nie są stosowane w II klasie czynnościowej. Z leków doustnych rejestrację w II klasie NYHA posiadają bosentan i ambrisentan – trudno jednoznacznie powiedzieć, czy są to leki skuteczniejsze od sildenafilu
[REDACTED]	Nie ma dowodów na przewagę skuteczności którejkolwiek z grup/leków doustnych, stosowanych w swoistej terapii TNP. Nie ma natomiast uzasadnienia dla stosowania parenteralnych preparatów prostacyklin. Nowe, nie reprezentowane jeszcze w programie TNP NFZ leki doustne – macitentan, selexipag – które były badane w innym modelu eksperymentalnym, zawierającym inne punkty końcowe posiadają dowody na długotrwałą skuteczność w opóźnianiu pogorszenia klinicznego. Nowe dotyczące większej skuteczności dostarczyło również niedawne badanie oceniające rozpoczęcie terapii od skojarzenia dwóch klas leków w stosunku do monoterapii doustnej

Tabela 64 Przegląd najtańszych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z II klasą czynnościową wg WHO) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Najtańsze technologie
[REDACTED]	Generyczny sildenafil
[REDACTED]	leczenia generycznymi preparatami sildenafilu do czasu progresji do klasy III WHO

Tabela 65 Przegląd rekomendowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (pacjenci dorośli z II klasą czynnościową wg WHO) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia – Rekomendowane technologie
[REDACTED]	Sildenafil, tadalafil, bosentan, ambrisentan

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Odniosłem się do stanowiska wytycznych ESC/ERS, które są przyjęte przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Kardiologia Polska 2009), CCB, ERA ((Ambri, Bose, Sita), PDE5 (SIL, Tada).

Z opinii ekspertów klinicznych, poproszonych o przygotowanie opinii na temat wnioskowanej technologii wynika, że w tętniczym nadciśnieniu płucnym u chorych w klasie czynnościowej II, jako leki pierwszego wyboru zalecane są: ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil - zalecenie klasy I - oraz podskórny treprostinil, wziewny iloprost. Dla epoprostenolu oraz dla macitentanu wykazano korzystny wpływ na twarde punkty końcowe, takie jak umieralność i chorobowość. Eksperti ubolewają, że oba leki niestety nie są finansowane w Polsce, mimo ich szerokiego użycia w krajach zachodniej Europy i w USA.

Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych w leczeniu TNP przedstawiono w podrozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

4.4.1.2. Komparatory

Tabela 66 Zestawienie komparatorów i uzasadnienie wyboru

Komparator w analizie klinicznej	Uzasadnienie
brak	W chwili obecnej w rozpatrywanym wskazaniu nie ma refundowanego żadnego leku, wobec czego terapię SIL można porównać jedynie z brakiem leczenia (placebo)

4.4.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, dotyczących populacji pacjentów w II klasie czynnościowej WHO, w których uwzględniono sildenafil.

4.4.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM

4.4.3.1. Strategia wyszukiwania

Celem przeglądu systematycznego była ocena dostępnych dowodów naukowych odnoszących się do oceny skuteczności sildenafilu u pacjentów dorosłych w II klasie czynnościowej WHO.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w dniu 19.08.2014 przeprowadzono wyszukiwanie w bazach MEDLINE (via Ovid), EMBASE (via Ovid), The Cochrane Library.

Przeszukano także systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W fazie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, a także z wyszukiwarek internetowych.

4.4.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 67 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego AOTM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
----------	--------------------	----------------------

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Populacja	Pacjenci dorośli z II klasa WHO	Pacjenci z innymi klasami czynnościowymi WHO
Interwencja	Syldenafil 20 mg 3xdziennie	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparatory	placebo	-
Punkty końcowe	-	-
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne, (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	Opracowania pogładowe, badania wtórne, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

4.4.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Tabela 68 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego AOTM

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>SUPER-1 (5 publikacji pełnotekstowych: Galie 2005, Badesch 2007, Wirostko 2012, Gi bert 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 Zaślepienie: podwójne 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 (2002-2003). Okres obserwacji: : 12 tygodni Możliwość uczestniczenia w fazie przedłużonej badania: kolejne 12 tygodni (badanie SUPER-2). testowana hipoteza: <i>superiority</i> Ocena w skali GRADE: wysoka</p>	<p>syldenafil 3x dziennie: 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 (podskórnym) oraz suplementacji L-argininą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 r.ż. • 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 podskórnym oraz suplementacja L-argininy, • odległość pokonywana podczas 6-minutowego marszu (6MWD) < 100 m oraz > 450 m. <p><u>Liczebność grup:</u> N= 277: 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> <p><u>Pacjenci II klasa WHO :</u> 108 pacjentów (38,6%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku testu 6MWD w odniesieniu do wartości początkowych, • zmiana klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO, • wystąpienie pogorszenia stanu klinicznego (zgon, przeszczep, hospitalizacja wywołana TNP, konieczność rozpoczęcia nowej terapii np. epoprostenolem (dożylnie) lub bozentanem (doustnie), • ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF 26 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: Zaślepienie: podwójnie zamaskowane Opis utraty chorych z badania: tak Wyniki dla populacji ITT: tak Klasyfikacja AOTM: podtyp IVC liczba ośrodków: bd Okres obserwacji: 12.2002 – 02.2007 (okres leczenia: 3 lata) hipoteza: <i>superiority</i></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</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z tętniczym 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. <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%*), • syldenafil 20 mg: n= 65/259 (25,1%*), • syldenafil 40 mg: n= 63/259 (24,3%*), 	<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. <p>98% pacjentów otrzymywało dawkę wyższą od zarejestrowanej</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Ocena w skali GRADE: niska	mg lub 20 mg stosowanych 3 razy dziennie.	<ul style="list-style-type: none"> • sildenafil 80 mg: n= 64/259 (24,7%*). <p>Liczebność populacji po 12 tygodniach terapii sildenafilem: N= 256.</p> <p>Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki sildenafilu po 12 tygodniach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sildenafil 20 mg: n= 5*/256 (2%) • sildenafil 40 mg: n= 8*/256 (3%), • sildenafil 80 mg: n= 243*/256 (95%), <p>Liczebność populacji w 3 roku terapii sildenafilem: N= 183</p> <p>Liczebność grup w zależności od zastosowanej dawki sildenafilu po 3 latach terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sildenafil 20 mg: n= 9*/183 (5%) • sildenafil 40 mg: n= 15*/183 (8%), sildenafil 80 mg: n= 159*/183 (87%). 	

4.4.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT (SUPER-1) średniej jakości (ocena w skali Jadad 3/5 pkt) i 1 badanie obserwacyjne (SUPER-2) niskiej jakości (ocena w skali GRADE).

4.4.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. Ze względu na brak badań wysokiej jakości wnioskowanie jest ograniczone.

4.4.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna na podstawie badania SUPER1

Tabela 69 Charakterystyka populacji wyjściowej z badania SUPER1

WHO FC	N	Średnia 6 MTW±SD	<400m	>400m	Średnie skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (mmHg) (SD)	Średni Wskaźnik sercowy (l/min/m ²) (SD)	Średni naczyniowy opór płucny (dyn.sec./cm ⁵ /m ²) (SD)
II	103	379±60 (180-450)	52%	48%	50,3 (15,6)	2,57(0,76)	1493(813)
III	158	325±81(118-505)	80%	20%	53,7(14,2)	2,25(0,68)	1771(866)

Zródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Pierwszorzędowy punkt końcowy (6MTW – test 6-minutowego marszu)

Tabela 70 Zmiana pod względem wyjściowym ocenianego punktu końcowego 6 MTW po 12 tyg

WHO FC	interwencje	Średnia różnica (m)	95 CI		p
			Dolna granica	Górna granica	
II	Sildenafil 20mg vs. placebo	49,2	21,5	76,97	<0,001
	Sildenafil 40mg vs. placebo	8,8	-19,4	36,90	0,537
	Sildenafil 80mg vs. placebo	50	23,81	76,16	<0,001
	Sildenafil vs. placebo	37,5	15,06	59,95	0,001
III	Sildenafil 20mg vs. placebo	45,4	15,56	75,26	0,003
	Sildenafil 40mg vs. placebo	70	40,64	99,44	<0,001
	Sildenafil 80mg vs. placebo	51,1	21,42	80,87	<0,001
	Sildenafil vs. placebo	55,8	30,81	80,83	<0,001

Zródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Drugorzędowe punkty końcowe

Tabela 71 Zmiana średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery pressure, PAP)

WHO FC	interwencje	Średnia różnica (mmHg)	SE	95 CI		p
				Dolna granica	Górna granica	
II	Sildenafil 20mg (n=22) vs. placebo	-3,2	2,05	-7,3	0,8	0,118
	Sildenafil 40mg (n=18) vs. placebo	-2,7	2,17	-7,0	1,6	0,218
	Sildenafil 80mg (n=24) vs. placebo	-5,4	1,99	-9,3	-1,4	0,009
	Sildenafil (n=64) vs. placebo (n=29)	-3,9	1,61	-7,1	-0,7	0,018
III	Sildenafil 20mg (n=37) vs. placebo	-2,1	1,93	-5,9	1,8	0,289
	Sildenafil 40mg (n=43) vs. placebo	-2,9	1,87	-6,6	0,8	0,121

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Sildenafil 80mg (n=40) vs. placebo	-5,1	1,91	-8,9	-1,3	0,008
	Sildenafil (n=120) vs. placebo (n=30)	-3,4	1,62	-6,6	-0,2	0,039

Źródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Tabela 72 Liczba pacjentów (%), których stan uległ pogorszeniu

WHO FC	placebo	Sildenafil 20 mg	Sildenafil 40 mg	Sildenafil 80 mg
II	1/32 (3,1)	0/24	1/23 (4,3)	1/28 (3,6)
III	5/34 (14,7)	2/40(5,0)	1/44(2,3)	4/42 (9,5)

Źródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Tabela 73 Zmiany nasilenia duszności w skali Borga

Podstawowa klasa czynnościowa	Porównanie	Średnia różnica	95%CI	P-value
II	Sildenafil 20 mg (n=22) vs placebo	0.0	-1.0 , 1.0	0.640
	Sildenafil 40 mg (n=21) vs placebo	0.0	-1.0 , 0.5	0.683
	Sildenafil 80 mg (n=27) vs placebo	0.0	-0.5 , 1.0	0.974
	Sildenafil (n=70) vs placebo (n=30)	0.0	-0.5 , 0.5	0.791
III	Sildenafil 20 mg (n=40) vs placebo	-1.0	-2.0 , 0.0	0.020
	Sildenafil 40 mg (n=43) vs placebo	-1.0	-1.5 , 0.0	0.074
	Sildenafil 80 mg (n=41) vs placebo	-1.5	-2.5 , -0.5	0.003
	Sildenafil (n=124) vs placebo (n=33)	-1.0	-2.0 , 0.0	0.005

Źródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Skuteczność kliniczna na podstawie badania SUPER-2

Głównym celem badania SUPER-2 była ocena bezpieczeństwa terapii. Jednakże na podstawie otrzymanych wyników możliwe jest podtrzymanie wnioskowania na temat skuteczności przedmiotowej terapii w badaniu SUPER-1. Poniżej przedstawiono dane, dotyczące zmiany w 6-MWT, dane dotyczące przeżycia i dane dot. klas czynnościowych. Należy zauważyć, że niezbędne jest zachowanie ostrożności przy interpretacji danych z powodu braku grupy kontrolnej i otwartej konstrukcji badania, a także większego dawkowania syldenafilu niż zarejestrowane.

Tabela 74 Zmiany w punkcie końcowym 6 MTW

WHO FC	12 tyg –średnia zmiana od wartości wyjściowej (przed randomizacją)	36 tyg –średnia zmiana od wartości wyjściowej	3 lata - % pacjentów, którzy poprawili lub podtrzymali FC WHO
II	39	50	62%
III	34	45	59%

Źródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Dane dotyczące przeżycia: większość pacjentów (62%) będących w klasie II i klasie III (59%) podtrzymało lub poprawiło klasę czynnościową.

Tabela 75 Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa klasy czynnościowej NYHA według klasyfikacji WHO w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego syldenafil w dawce 20 mg/3 razy na dobę vs placebo (analiza całej populacji na podstawie badania SUPER-1).

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Sildenafil n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	RB [95% CI]	Wartość P	NNT [95% CI]
Poprawa klasy czynnościowej NYHA wg klasyfikacji WHO	19/69 (28%)	5/70 (7%)	3,86 [1,53; 9,74]	<0,05	5 [3; 12]

Źródło: Wyliczenia własne AOTM na podstawie wartości podanych w publikacji Galei 2005

Zgodnie z wynikami badania SUPER-1 podanie syldenafilu w dawce 20mg/3 razy na dobę w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy o co najmniej jedną klasę czynnościową według WHO.

4.4.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie SUPER-1 (wyniki dla populacji ogólnej)

Tabela 76 Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w leczeniu TNP w grupie badanej leczonej syldenafilem w dawce 20 mg/3 razy na dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Syldenafil 20 mg (N=69) n (%)	Grupa kontrolna Placebo (N=70) n (%)	RR [95% CI]	Wartość p
Ból głowy	32(46%)	27 (39%)	1,2 [0,81; 1,78]	>0,05
Biegunka	6 (9%)	4 (6%)	1,52 [0,45; 5,16]	>0,05
Ból pleców	9 (13%)	8 (11%)	1,14 [0,47; 2,79]	>0,05
Niestrawność	9 (13%)	5 (7%)	1,83 [0,64; 5,17]	>0,05
Zaczerwienienie twarzy	7 (10%)	3 (4%)	2,37 [0,64; 8,78]	>0,05
Ból mięśni	5 (7%)	3 (4%)	1,69 [0,42; 6,80]	>0,05
Ból kończyn	5 (7%)	4 (6%)	1,27 [0,36; 4,52]	>0,05
Krwawienia z nosa	6 (9%)	1 (1%)	6,09 [0,75; 49,25]	>0,05
Kaszel	5 (7%)	4 (6%)	1,27 [0,36; 4,52]	>0,05
Gorączka	4 (6%)	2 (3%)	2,03 [0,38; 10,72]	>0,05
Bezsenna	5 (7%)	1 (1%)	5,07 [0,61; 42,31]	>0,05
Objawy grypopodobne	4 (6%)	2 (3%)	2,03 [0,38; 10,72]	>0,05
Zaburzenia widzenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka	2 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,61 [0,47; 122,88]	>0,05

Źródło: Wyliczenia własne AOTM na podstawie wartości podanych w publikacji Galie 2005

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. Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem syldenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa syldenafilem była więc dobrze tolerowana przez pacjentów.

Badanie SUPER-1 (wyniki dla populacji II WHO- na podstawie raportu EMA)

Zgodnie z wnioskowaniem z raportu EMA, profil bezpieczeństwa był na ogół podobny w grupie pacjentów w bazowej II i III WHO FC. Jak można było oczekiwać, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane i zgony częściej odnotowano u pacjentów w III klasie czynnościowej. Sildenafil był na ogół dobrze tolerowany. Zgłaszane działania niepożądane były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi sildenafilu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: ból głowy, niestrawność, biegunka i zaburzenia

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

widzenia. Większość z nich (przyczynowość i wszystko związane z leczeniem) były łagodne lub o umiarkowanym nasileniu.

Tabela 77 Działania niepożądane pacjentów leczonych dawką 20 mg w badaniu SUPER 1

Liczba (%)	II Klasa czynnościowa	III Klasa czynnościowa
Pacjenci z ocenianymi AEs	24	40
Liczba AEs	140	175
Pacjenci z AEs	23 (95.8)	35 (87.5)
Pacjenci z poważnymi działaniami niepożądanymi	3 (12.5)	6 (15.0)
Zdarzenia		
Pacjenci z ciężkimi AEs	1 (4.2)	9 (22.5)
Pacjenci przerywający leczenie z powodu AEs	1 (4.2)	0
Pacjenci z redukcją dawki lub tymczasowo przerywający leczenie z powodu AEs	1 (4.2)	4 (10.0)

Źródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Odsetek osób u których wystąpiły jakiegokolwiek AEs były podobne u pacjentów z FC II i FC III. W niewielu przypadkach miało miejsce zmniejszenie dawki, tymczasowe przerwanie lub stałe przerwanie podawania leku z powodu zdarzeń niepożądanych w obu grupach. Większy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie FC III.

Tabela 78 Działania niepożądane pacjentów leczonych dawką 20 mg w badaniu SUPER 1 związane z lekiem

Liczba (%)	II Klasa czynnościowa	III Klasa czynnościowa
Pacjenci z ocenianymi AEs	24	40
Liczba AEs	36	49
Pacjenci z AEs	14 (58.3)	21 (52.5)
Pacjenci z poważnymi działaniami niepożądanymi	1 (4.2)	1 (2.5)
Zdarzenia		
Pacjenci z ciężkimi AEs	0	2 (5.0)
Pacjenci przerywający leczenie z powodu AEs	0	0
Pacjenci z redukcją dawki lub tymczasowo przerywający leczenie z powodu AEs	1 (4.2)	1 (2.5)

Źródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Odsetek osób, u których zaobserwowano poważne działania niepożądane był podobny w obu grupach. Niewielu pacjentów wymagało zmniejszenia dawki lub tymczasowego zaprzestania terapii. Nie było przypadku konieczności odstawienia leku z powodu zdarzeń niepożądanych w obu grupach. U dwóch pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w klasie czynnościowej III wyjściowej grupy i u żadnego z II grupy klasy czynnościowej.

Tabela 79 Najczęściej występujące działania niepożądane związane z lekiem (FC II vs FC III)

AEs	Sildenafil 20 mg II klasa czynnościowa (%) N=24	Placebo II klasa czynnościowa (%) N=32	Sildenafil 20 mg III klasa czynnościowa (%) N=40	Placebo III klasa czynnościowa (%) N=34
Zawroty głowy	4 (16.7)	2 (6.3)	0	2 (5.9)
Ból głowy	10(41.7)	7 (21.9)	12 (30.0)	9 (26.5)
Ból brzucha	3(12.5)	1 (3.1)	0	3 (8.8)

Źródło: raport European Medicines Agency (EMA/CHMP/512480/2009)

Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, dane są trudne do interpretacji.

Analiza przeżycia 1,2 i 3 letniego

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Na podstawie danych 1, 2 i 3 letniego przeżycia pacjentów zakwalifikowanych do badania SUPER-2, przeprowadzono analizę przeżycia pacjentów włączonych do badania SUPER-1 w podziale na II i III klasę czynnościową.

Na podstawie krzywej przeżycia Kaplana-Meiera dla pacjentów włączonych do badania SUPER-1, oszacowano przeżycie odpowiednio na 96%, 91% i 82% (1, 2 i 3 lata). W odniesieniu do pacjentów z II klasą czynnościową wynosi ono 99%, 91% i 84%, oraz dla klasy III - 94%, 90% i 81%, odpowiednio

Analiza post hoc subpopulacji z II FC WHO przedstawiona w raporcie dla EMA wykazała, iż podawanie zarejestrowanej dawki sildenafilu (20 mg trzy razy na dobę) doprowadziło do istotnej statystycznie poprawy w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego 6- MWT w FC II o 49,2 m (95% CI: 21.5- 76.97), który jest porównywalny do wzrostu osiągniętego w FC III (45,4 m 95% CI: 15.56-75.26).

Wyniki drugorzędowych punktów końcowych (PAP, pogorszenie kliniczne, zmiany nasilenia duszności w skali Borga) w FC II wskazują, że po podaniu 20 mg sildenafilu, istnieje tendencja do zmniejszenia PAP (-3,2 mmHg). Jednakże tylko w odniesieniu do wyższego dawkowania sildenafilu (80 mg) lub w analizie całości grupy obniżki te są istotne statystycznie. Wyniki te są zgodne z tymi, które przedstawiono dla grupy FC III. Tak jak w przypadku innych parametrów hemodynamicznych, znaczenie kliniczne tego wpływu nie jest jasne.

Na podstawie badania SUPER-1 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podawaniem sildenafilu w dawce 20 mg/3xdobę a placebo w zakresie wszystkich działań niepożądanych, ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie raportowano zaburzeń widzenia. Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem sildenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa syldenafilem była dobrze tolerowana przez pacjentów.

Zgodnie z wnioskowaniem z raportu EMA, profil bezpieczeństwa był na ogół podobny w grupie pacjentów w bazowej II i III klasie WHO FC. Jak można było oczekiwać, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane i zgony częściej odnotowano u pacjentów w III klasie czynnościowej. Syldenafil był na ogół dobrze tolerowany. Zgłaszane działania niepożądane były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi sildenafilu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: ból głowy, niestrawność, biegunka i zaburzenia widzenia. Większość z nich (przyczynowość i wszystko związane z leczeniem) były łagodne lub o umiarkowanym nasileniu.

Niewielka liczba zdarzeń klinicznych wskazujących na pogorszenie stanu zdrowia wyklucza wnioski i ocenę istotności statystycznej tych zmian. Zmiany nasilenia duszności w skali Borga nie wykazały różnic, niemniej jednak zawarto w raporcie informację, iż pacjenci na wstępie cierpieli tylko na lekkie duszności, stąd nie oczekiwano większych zmian w odniesieniu do tego parametru.

Dodatkowo, w rekomendacji SMC dla tej subpopulacji pacjentów (z analizy tekstu wynika że została oparta na tych samych danych, które przedstawiono EMA) zawarto informację, iż u pacjentów otrzymujących dawkowanie 20 mg 3x dziennie, wystąpiła również kliniczna poprawa o co najmniej I klasę czynnościową w porównaniu do placebo w 28% (wszyscy pacjenci), 17 % (FC II) i 30% (FC III).

U jednego pacjenta w grupie leczonej 20 mg z FC II na stałe przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych (zmniejszenie klirensu kreatyniny w 1. dniu badania). Jako przyczynę podano jednoczesne leczenie furosemidem. Pacjent wziął lek tylko w 1. dniu. Nie odnotowano zgonów w grupie FC II; 2 zgony odnotowano w FC III, żaden nie został uznany za związany z leczeniem syldenafilem.

Trzy poważne zdarzenia niepożądane były zgłaszane w grupie FC II, w której podawano 20 mg sildenafilu, a 7 zgłoszono w grupie FC III.

Liczba pacjentów zrekrutowanych do badania SUPER-1, która była w klasie FC II i u której podawano sildenafil 20 mg wynosiła 24 osoby, co w ocenie EMA wyklucza jakiegokolwiek rzetelne wnioski. Ogólnie można zauważyć, że częstotliwości występowania takich działań niepożądanych jak ból głowy, zawroty głowy i ból brzucha były wyższe w FC II (41,7%, 16,7% 12,5%) w porównaniu z grupą FC III (30%, 0 i 0 odpowiednio) lub podobna do grupy placebo (21,9%, 6,3% i 3,1% odpowiednio). Nie odnotowano zgonów. Pojedynczy przypadek przerwania leczenia w grupie FC II nie został uznany za związany z syldenafilem. W jednym przypadku poważnego działania niepożądanego (dysfunkcja lewej komory) uznano je za związane z syldenafilem.

Konkludując, EMA uznała, że informacje na temat profilu bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów są ograniczone. Niemniej jednak z uwagi na specyfikę choroby i jej ciężkość, trudności z diagnozą, możliwą progresję do klasy II i III, stosunek ryzyka do korzyści jest pozytywny.

4.4.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnalezione dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane w rozdziale 3.3.4. *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.*

4.5. Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

4.5.1. Alternatywne technologie medyczne

4.5.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Eksperti kliniczni nie odnieśli się w opiniach do schematów terapii skojarzonej, wskazali jedynie, że taka terapia jest stosowana.

Należy mieć jednak na uwadze międzynarodowe wytyczne kliniczne.

W aktualizacji algorytmu leczenia z 2013 r. (Gallie 2013) (aktualizacja wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2009 r.) w razie niedostatecznej odpowiedzi klinicznej na monoterapię proponowało się leczenie skojarzone za pomocą dwóch lub trzech leków w przypadku chorych już od II klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO (klasa zaleceń I-A). Terapia skojarzona jest również alternatywą leczenia pierwszego rzutu u pacjentów w najcięższym stanie pozostających w III IV klasie czynnościowej (klasa zaleceń II-b C).

W leczeniu skojarzonym można zastosować:

- inhibitor receptora dla endoteliny-1 z inhibitorem fosfodiesterazy 5 (m.in. sildenafil),
- prostanoid z inhibitorem receptora dla endoteliny-1,
- prostanoid z inhibitorem fosfodiesterazy 5.

Termin „leczenie skojarzone” oznacza jednoczesne stosowanie więcej niż jednej klasy leków swoistych dla PAH, np. leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów i nowych substancji. Leczenie skojarzone stało się standardem postępowania w wielu ośrodkach leczących PAH, chociaż nie zbadano jeszcze wszechstronnie jego odległego bezpieczeństwa i skuteczności. Liczne opracowania grup chorych sugerują, że rozmaite schematy leczenia skojarzonego są zapewne bezpieczne i skuteczne.

Należy podkreślić fakt, że wytyczne ESC 2009 podkreślały iż „ 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 PAH 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” zgodnie z wytycznymi ESC „Coraz więcej chorych dzieci otrzymuje leczenie skojarzone, choć brak dowodów wspierających takie postępowanie”.

W aktualizacji algorytmu leczenia z 2013 r. (Gallie 2013) wskazano, że terapia skojarzona jest obiecującą i ważną opcją w leczeniu pacjentów z TNP, popartą badaniami RCT (m.in. TRIUMPH, PACES, ale nadal brak badań skojarzenia z sildenafilem odpowiadających ocenianemu problemowi). W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć sekwencyjne leczenie skojarzone. Połączenie różnych grup leków (ERA +PDE-5i lub prostanoid + ERA lub prostanoid+PDE-5i). Potencjalną alternatywą dla PDE 5i może okazać się riociguat, nowy lek stymulujący rozpuszczalną postać cyklicznej guanylowej (sGC – enzym odpowiedzialny za produkcję cGMP). Połączenie PDE5i i sGC jest przeciwwskazane z uwagi na już poznane skutki uboczne. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej z podwójną terapią skojarzoną, należy próbować wdrożyć terapię potrójnie kombinowaną.

Technologie alternatywne refundowane ze środków publicznych w leczeniu TNP przedstawiono w podrozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

4.5.1.2. Komparatory

Tabela 80 Zestawienie komparatorów i uzasadnienie wyboru

Komparator w analizie klinicznej	Uzasadnienie	Komentarz
dowolny	<p>W aktualnym programie zdrowotnym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.o) dla populacji dorosłych w skojarzeniu dostępnym schematem terapeutycznym jest podawanie iloprostu z syldenafilem.</p> <p>Jednak uzgodniony projekt PL przewiduje stosowanie syldenafilu z dowolną substancją czynną przewidzianą do leczenia TNP.</p>	<p>Z uwagi na nieprecyzyjną opinię ekspertów oraz zapisy w uzgodnionym PL zdecydowano nie ograniczać wyszukiwania do konkretnego komparatora.</p>

4.5.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Celem przeglądu systematycznego była ocena dostępnych dowodów naukowych odnoszących się do oceny skuteczności terapii skojarzonej z sildenafiliem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (z czego 4 stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizą) odnoszące się do oceny terapii skojarzonej, w których wymieniono terapię kombinowaną z udziałem syldenafilu (tabela poniżej).

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 81 Opublikowane przeglądy systematyczne, metaanalizy oceniające efektywność kliniczną terapii skojarzonych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, w których uwzględniono sildenafil

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne i Metaanalizy			
<p>Zhu 2012</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła finansowania: Chinese PLA General Hospital, National Nature Science Foundation of China, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Cel: ocena wpływu terapii skojarzonej na wydolność wysiłkową (mierzoną za pomocą 6-minutowego testu marszu) oraz na pogorszenie stanu klinicznego</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, sildenafil epoprostenol iv, tadalafil + bozentan, treprostynil inh + bozentan lub sildenafil, sildenafil + bozentan.</p> <p>Komparatory: monoterapie</p> <p>Punkty końcowe: wydolność wysiłkowa organizmu chorego oraz pogarszający się stan kliniczny</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy EMBASE, PubMed oraz Cochrane; słowa kluczowe: <i>PAH, endothelin receptor antagonist OR prostanoids OR PDE-5 inhibitor OR bosentan OR ambrisentan OR sitaxsentan OR epoprostenol OR treprostiniil 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>Wyłączenie RCT</p> <p>Włączone badania dla sildenafilu :</p> <p>włączono 2 badania, które nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu: Simonneau 2008 (dotyczy podawania w skojarzeniu z nierefundowanym eopostenolem) Iversen 2010 (pacjenci z Zespołem Eismegera, dawkowanie sildenafilu 25 mg3xdziennie przez 2 tyg następnie 50mg3x dziennie przez 10 tygodni)</p>	<p>Włączone badania: 7 RCT (768 pacjentów)</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Wykazano, iż terapia skojarzona w porównaniu do monoterapii w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego poprawia wyniki 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. 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).</p> <p>Autorzy podkreślają, że większość badań przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów i zalecają przeprowadzenie dużych badań randomizowanych aby wiarygodnie ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej</p>
<p>Savarese 2012</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła finansowania: brak, autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</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, sitaxsentan 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, treprostynil 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/lub przeszczepem płuc lub serca, wprowadzenie terapii ratunkowej płucnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: MEDLINE, Cochrane, ISI Web of Science and SCOPUS ; słowa kluczowe „ <i>pulmonary arteria hypertension</i>” w kombinacji z 6-</p>	<p>Włączone badania: 22 RCT (3112 pacjentów)</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 wskazują, 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>Brak informacji o odrębnych wynikach dla terapii skojarzonej</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p><i>min walk test, 6MWD, 6-min walk distance.</i></p> <p>Inne: brak</p> <p>Wyłączenie RCT</p> <p>UWAGA: przegląd uwzględnił badania dotyczące zarówno podawania terapii skojarzonej jak również monoterapii</p> <p>Włączone badania dla syldenafilu :</p> <p>Syldenafil: włączono 2 badania, które nie odpowiadają ocenemu problemowi zdrowotnemu: Simonneau 2008 (dotyczy podawania w skojarzeniu z nier refundowanym eoprostenolem) oraz Wilkins 2005 (sildenafil 50 mg 2x dziennie przez 4 tygodnie, następnie 50 mg3x dziennie przez 12 tygodni)</p>	
<p>Fox 2011</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</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 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 + eopoprostenolu 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 płucnego nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: <i>EMBASE, MEDLINE</i> oraz <i>Cochrane</i>, słowa kluczowe „<i>[[prostanoid or eoprostenol or prostacyclin or Flolan or iloprost or Ventavis or emodulin or treprostynil] or [‘endothelin receptor antagonist’ or bosentan or Tracleer or sitaxsentan or Thelin or ambrisentan or Volibris] or [‘phosphodiesterase 5 inhibitor’ or sildenafil or Viagra or Revatio or vardenafil or Leviitra or tadalafilu or Adcirca] and [‘pulmonary hypertension’ and Humans]</i>”.</p> <p>Inne: Okres obserwacji badań włączonych musiał wynosić co najmniej 12 tygodni.</p> <p>Wyłączenie RCT</p> <p>Włączone badania dla syldenafilu :</p> <p>Simonneau 2008 (dotyczy podawania w skojarzeniu z nier refundowanym eoprostenolem)</p> <p>Oraz McLaughlin 2006 (badanie TRIUMPH-1)- opisane oddzielnie</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT (729 pacjentów)</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 pogorszenie stanu klinicznego pacjenta z płucnym nadciśnieniem tętniczym (RR= 0,42 [95% CI: 0,17; 1,04]).</p> <p>Podsumowując, meta-analiza sugeruje, że w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego terapia skojarzona nie jest skuteczniejsza od monoterapii poza wzrostem w wyn kach marszu 6MTW.</p> <p>Autorzy opracowania podkreślają jednak, iż w opracowaniu wykorzystano niewielką liczbę danych, co związane jest z koniecznością przeprowadzania dalszych badań klinicznych oceniających terapię skojarzoną przed stworzeniem wiarygodnych wytycznych</p>
<p>Bai 2011</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p>	<p>Cel: analiza badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii u pacjentów z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p>	<p>Populacja: pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Interwencja: terapie skojarzone: 3RCT bosentan w skojarzeniu z iloprestem lub tadalafil, 2 RCT eopoprostenol w skojarzeniu z bozentanem lub sildenafilem, 1RCT treprostynil w skojarzeniu z bosentanem lub sildenafilem .</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: wyniki 6-minutowego testu marszu oraz pogorszenie stanu</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT (858 pacjentów)</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: Wykazano, że w terapia skojarzona w porównaniu do placebo zmniejsza częstość klinicznego pogorszenia stanu pacjentów (RR 0,48, 95% CI 0,26–0,91, p = 0,023), znacznie poprawia sprawność wysiłkową (6MTW) o 22,22 m (WMD 22,22, 95% CI 13,58–30,86, p < 0,0001) i parametry hemodynamiczne takie jak mPAP (p = 0,001), RAP (p = 0,003) i PVR</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Źródła finansowania:</u> grant from the National 973 Program of China, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bez ograniczeń (brak informacji o dacie odcięcia)</p>	<p>klinicznego, NYHA i parametry hemodynamiczne, poważne działania niepożądane, śmiertelność</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: <i>EMBASE, PubMed</i> oraz <i>Cochrane</i>, słowa kluczowe „(PAH) AND (endothelin receptor antagonist OR prostanoids OR phosphodiesterase type 5 inh bitor OR bosentan OR ambrisentan OR sitaxsentan OR epoprostenol OR treprostinil OR iloprost OR sildenafil OR tadalafil).”</p> <p>Inne: Okres obserwacji badań włączonych musiał wynosić co najmniej 8 tygodni.</p> <p>Wyłączenie RCT</p> <p>Włączone badania dla syldenafilu :</p> <p>Simonneau 2008 (dotyczy podawania w skojarzeniu z nierefundowanym eoporostenolem)</p> <p>Oraz McLaughlin 2006 (badanie TRIUMPH-1)- opisane oddzielnie</p>	<p>(p< 0.0001)</p> <p>Nie było istotnych różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, co wskazuje że terapia skojarzona jest bezpieczna i dobrze tolerowana. Nie zaobserwowano poprawy klasy czynnościowej wg NYHA / WHO oraz poprawy śmiertelności</p> <p>Podsumowując, metaanaliza sugeruje, że terapia skojarzona jest skuteczna w poprawie objawów i spowalnianiu progresji choroby, jak również bezpieczna i dobrze tolerowana. Na podstawie aktualnej literatury, perspektywy leczenia skojarzonego są zachęcające. Jednak większość obecnych badań, to badania otwarte, obserwacyjne oraz mają stosunkowo małą liczbę włączonych pacjentów. Aby odpowiednio ocenić skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii wymagane jest przeprowadzenie dużych, randomizowanych badań.</p>
<p>Pohar 2009 (CAD)</p> <p>Przegląd systematyczny</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Health Canada, autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej terapii skojarzonej u pacjentów z idiopatycznym płucnym nadciśnieniem tętnicznym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2003-2008 (alerty do 19.01.2009 r.)</p>	<p>Populacja: pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętnicznym.</p> <p>Interwencja: wszystkie kombinacje: epoprostenol, treprostinil, iloprost, bosentan, sitaxsentan, ambrisentan, sildenafil, blokery kanałów wapniowych ,</p> <p>Wyłączenie RCT</p> <p>Komparatory: monoterapia</p> <p>Punkty końcowe: nie zawężano</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE, Inne: brak</p> <p>Włączone badania dla syldenafilu :</p> <p>Simonneau2008 (dotyczy podawania w skojarzeniu z nierefundowanym eoporostenolem)</p> <p>Oraz McLaughlin2006 (badanie TRIUMPH-1)- opisane oddzielnie</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT (858 pacjentów), 2 wytyczne</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Ograniczona ilość opublikowanych RCT wskazuje że mogą być pewne dodatkowe korzyści ze stosowania skojarzonej terapii w PAH, niemniej jednak badania te charakteryzują się krótkim czasem trwania oraz w większości (3/4) małą liczbą włączonych pacjentów. Wymagane są wyniki dalszych badań aby potwierdzić skuteczność terapii skojarzonej.</p> <p>Decyzje o włączeniu terapii skojarzonej powinny być rozważane indywidualnie dla każdego pacjenta.</p>
<p>Buckley 2013</p> <p>Przegląd systematyczny</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej różnych terapii skojarzonych u pacjentów z idiopatycznym płucnym nadciśnieniem tętnicznym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1966-czerwiec 2012</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętnicznym.</p> <p>Interwencja: prostacykliny, antagoniści receptorów endoteliny, doustne inh bityry fosfodiesterazy</p> <p>Komparatory: nie zawężano</p> <p>Punkty końcowe: nie zawężano</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: Medline, słowa kluczowe „(sildenafil, tadalafil, vardenafil, phosphodiesterase inh bitor, prostacyclin, prostaglandin, epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost, endothelin, receptor antagonist, bosentan, ambrisentan, sitaxsentan and pulmonary hypertension)”.</p> <p>Inne: brak (wykluczono off-label)</p> <p>Badania RCT oraz obserwacyjne</p> <p>Włączone badania dla syldenafilu :</p>	<p>Włączone badania: 22 badania</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Na podstawie dostępnej literatury można wnioskować, że leczenie skojarzone jest bezpieczne, skuteczne i dobrze tolerowane. Może być korzystne u pacjentów opornych na monoterapię lub nietolerancje leczenia. Wydaje się mieć obiecujący wpływ na zmniejszenie ciśnienia w płucach, poprawę funkcjonalną klas WHO oraz na zwiększenie wydolności wysiłkowej. Niestety, brak jest propozycji idealnej lub najkorzystniejszej dla kombinacji spośród trzech różnych klas terapeutycznych. Lekarze powinni wybrać najbardziej kosztowo efektywną opcję na podstawie nasilenia choroby i indywidualnej odpowiedzi pacjenta.</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Johnson 2011 Przegląd systematyczny</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej duoterapii u pacjentów z idiopatycznym oraz wtórnym (związanym ze skleroderma) płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1950 (medline), 2011</p>	<p>12 badań obserwacyjnych (5-123 pacjentów).</p> <p>Oraz 1 RCT: Simonneau 2008 (dotyczy podawania w skojarzeniu z nierefundowanym eoporostenolem)</p> <p>Populacja: dorośli (>16 rz)pacjenci z płucnym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Interwencja: prostacykliny, antagoniści receptorów endoteliny, doustne inhibitory fosfodiesterazy</p> <p>Komparatory: nie zawężano</p> <p>Punkty końcowe: 6 MTW, klasy NYHA, WHO, parametry hemodynamiczne, jakość życia, pogorszenie stanu klinicznego</p> <p>Metodyka: przeszukano bazy: MEDLINE (1950- April 2011), EMBASE (1980 - April 2011) and CINAHL, słowa kluczowe „(pulmonary hypertension or pulmonary heart disease) and (prostacyclin or epoprostenol or treprostinil or iloprost or beraprost or prostaglandin or prostanoid or cycloprost or Pgi2 or Pgx or U 53,217 or cilprost or Ilomedin or Sh 401or cotherix or Dolner or Procylin or Trk 100) or (endothelin receptor or endothelin receptor antagonist or bosentan or Tracleer or Ro 47 0203 or sitaxsentan or sitaxsentan or Tbc 11,251 or thelin or ambrisentan or Bsf 208,075 or letairis or volibris or lu 208,075 or tbc 11,251 or darusentan or Hmr 4005 or Lu 127,043 or Lu 135,252 or uniprost or remodulin or U62840 or Ut15 or 15AU81) or (phosphodiesterase inhibitors or antiphosphodiesterase or phosphodiesterase antagonist or sildenafil citrate or sildenafil nitrate or Patrex or tadalafil or Uk 92,480 or Viagra or alfin or Andros or helping or sidegra).</p> <p>Inne: brak (wykluczono off-label)</p> <p>Włączono badania RCT oraz badania obserwacyjne</p> <p>Włączone badania dla sildenafilu :</p> <p>10 badań obserwacyjnych (1-20 pacjentów)</p> <p>2 RCT</p> <p>Simonneau 2008 (dotyczy podawania w skojarzeniu z nierefundowanym eoporostenolem)</p> <p>Oraz McLaughlin 2006 (badanie TRIUMPH-1)- opisane oddzielnie)</p>	<p>Włączone badania: 26 badań obserwacyjnych oraz 6 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu</p> <p>Na podstawie dostępnej literatury można wnioskować iż kombinacja inhibitorów PDE-5 i analogów prostaglandyny wykazuje polepszenie w zakresie punktu końcowego 6MWD (wykazano w 6/7 badaniach), w 6/8 badań wykazano poprawę w klasach czynnościowych WHO, w 6/6 badaniach zgłaszano poprawę hemodynamiki i w 1 badaniu wykazano poprawę jakości życia i poprawę czasu do klinicznego pogorszenia.</p> <p>Stosowanie z kombinacji ERA i analogów prostaglandyn, w 4/6 badań obserwacyjnych i 1 RCT wskazuje na poprawę w 6MWD, w 3/3 badaniach i 1RCT odnotowano poprawę FC, w 4/5 badaniach i 1 RCT próby zgłosiło poprawę PAP. Korzystanie z kombinacji ERA i inhibitorów PDE-5, 4/7 prób zgłoszono poprawę w 6MWD i 2/6 poprawę w FC.</p> <p>Wyniki tego przeglądu systematycznego wskazują, że skojarzone leczenie zwiększa klinicznie rezultaty u pacjentów z IPAH i SSC-WWA, szczególnie tych, którzy nie odpowiedzieli na poprzednią terapię lub których stan się pogorszył na monoterapii. Konieczne są dalsze badania w celu określenia optymalnego skojarzenia terapii, czas rozpoczęcia i kryteria doboru pacjentów. Decyzje o wdrożeniu terapii powinny być inicjowane przez ekspertów w tej dziedzinie, którzy posiadają bogate doświadczenie w kontaktach z pacjentami z nadciśnieniem płucnym, leczenie powinno być prowadzone wyłącznie w centrach referencyjnych. Najlepszym rozwiązaniem byłoby włączenie pacjentów do badań klinicznych.</p>

4.5.3. Metodyka uzupełniającej analizy klinicznej AOTM

4.5.3.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w dniu 19.08.2014 przeprowadzono wyszukiwanie w bazach MEDLINE (via Ovid), EMBASE (via Ovid), The Cochrane Library.

Przeszukano także systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium).

W fazie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, a także z wyszukiwarek internetowych.

4.5.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 82 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego AOTM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja dorosłych z TNP	Populacja pediatryczna
Interwencja	Syldenafil w skojarzeniu z dowolnym lekiem stosowanym w TNP	dawkowanie syldenafilem inne niż 20 mg /3x dziennie
Komparatory	-komparatory refundowane	Komparator nierefundowany-
Punkty końcowe	-	-
Typ badań	Przegląd systematyczny z metaanalizą Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne, (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	Opracowania poglądowe, badania wtórne, opisy przypadków.
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

4.5.3.3. Opis badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Celem przeglądu systematycznego była ocena dostępnych dowodów naukowych odnoszących się do oceny skuteczności terapii skojarzonej z sildenafilem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Odnaleziono 3 badania RCT, w których oceniano terapię skojarzoną z sildenafilem u pacjentów z TNP:

- Badanie PACES (Simonneau 2008) porównywało terapię epoprostenolem (n=133) do terapii epoprostenol + sildenafil (n=134). Epoprostenol jest terapią nierefundowaną w Polsce, stąd nie analizowano tekstu badania.
- Badanie Ghofrani 2002 było badaniem randomizowanym, otwartym, oceniającym różne dawki skojarzenia sildenafilu z iloprostem. Dawkowania odbiegały od opisanych w programie lekowym.
- Badanie o akronimie TRIUMPH-1, opisane w publikacji McLaughlin 2010 oceniało efektywność i bezpieczeństwo treprostynilu u pacjentów z ciężkim TNP, którzy jednocześnie otrzymywali doustną terapię bozentanem lub sildenafilem. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione (finansowane przez United Therapeutics Corporation), 3/5 w skali Jadad. Badanie trwało 12 tygodni, włączono 235 pacjentów. Pacjenci byli w klasie czynnościowej III (98%) lub IV NYHA, leczeni

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

uprzednio przez co najmniej 3 miesiące bozentanem w dawce 125 mg dziennie (70%) lub syldenafilem w dawce ≥ 20 mg 3x dziennie (30%). Chorzy zostali zrandomizowani do grup (1:1) otrzymujących treptostinil (max 9 dawek x 54 μ g co 6 h) lub placebo. Bozentan/syldenafil otrzymywały obie grupy dodatkowo. Główny oceniany punkt końcowy to 6MTW. U 212 pacjentów (90%), którzy ukończyli 12 tygodniowe badanie mediana 6MTW wzrosła o 20 m w porównaniu z placebo ($p = 0.0006$). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do pogorszenia stanu klinicznego, zmiany nasilenia duszności w skali Borga, zmiany w klasach czynnościowych NYHA, jakość życia oraz parametry hemodynamiczne. Z badania wycofało się 23 pacjentów (13 z grupy treptostinilu oraz 10 z grupy placebo). Poprawę istotną statystycznie zaobserwowano w odniesieniu do jakości życia (ocenianej kwestionariuszem MLHWHF), natomiast nie było istotnych statystycznie różnic w wynikach dla pozostałych punktów końcowych.

Odnaleziono również 11 badań obserwacyjnych, w których podawano sildenafil w skojarzeniu z treptostinilem, iloprostem, bosentanem i nierefundowanym epoprostenolem. Badania obejmowały w większości małą liczbę pacjentów i w żadnym z nich dawkowanie nie było zgodne z opisanym w programie lekowym.

Wobec powyższego należy stwierdzić, że nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających wnioskować o skuteczności terapii skojarzonej z sildenafilem w dawce 20 mg 3x dziennie w porównaniu do jakiegokolwiek opcji terapeutycznej.

4.5.3.4. Jakość badań uwzględnionych w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Spośród wyszukanych badań tylko badanie TRIUMPH-1 dotyczy wnioskowanej populacji. Wyniki podane przez autorów (łącznie dla syldenafilu i bozentanu) uniemożliwiają wnioskowanie na ich podstawie.

4.5.3.5. Jakość syntezy wyników w uzupełniającej analizie klinicznej AOTM

Z uwagi na sposób prezentacji wyników w publikacji niemożliwe było ich przedstawienie w formie tabelarycznej, jednakże przedstawiono je w formie opisowej.

4.5.4. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i praktycznej

Wyniki w badaniu TRIUMPH-1 zostały wskazane zbiorczo dla grupy leczonej syldenafilem i bosentanem. Autorzy badania wyodrębnili tylko jeden wynik dla grupy, w której podawano sildenafil. Wskazano, że w tej podgrupie zmiany w odniesieniu do punktu końcowego 6MTW nie były istotne statystycznie (9 m w 12 tygodniu).

4.5.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie terapii skojarzonej z sildenafilem w dawce 20 mg 3x dziennie w porównaniu do jakiegokolwiek opcji terapeutycznej.

4.5.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnalezione dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane w rozdziale 3.3.4. *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.*

4.6. Podsumowanie uzupełniającej analizy klinicznej AOTM

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Skuteczność

Do prospektywnego obserwacyjnego badania Douwes 2014, włączono 24 dzieci z iPAH/HPAH lub PAH-CHD leczonych bozentanem w referencyjnym holenderskim ośrodku w latach 2007-2013, spośród których 15, z powodu klinicznego pogorszenia, otrzymało dodatkowo sildenafil. Retrospektywnie podzielono obserwowaną kohortę na 2 grupy: leczoną monoterapią przez cały okres badania oraz leczoną początkowo bozentanem, a później terapią skojarzoną, i porównano wyniki w celu oceny przydatności dodania syldenafilu do bozentanu.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Pacjenci charakteryzowali się ciężkim PAH z wysokimi wartościami mPAP i PVRI, bez oznak obrzęku płuc. Ponad połowa chorych kwalifikowała się do III klasy wydolności WHO.

Mediana czasu trwania monoterapii bozentanem, w grupie pacjentów pozostających na tej terapii przez cały okres badania, wyniosła 5,0 (3,7-6,1) lat, natomiast dodanie syldenafilu u pozostałych pacjentów nastąpiło po 2,6 (0,9-6,4) lat monoterapii bozentanem. Nie podano informacji o długości stosowania terapii skojarzonej.

U 3 z 15 pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną konieczne było dodanie także prostacyklin, z powodu braku poprawy klasy czynnościowej (z IV klasy) u dwóch pacjentów oraz pogorszenia do IV klasy u jednego pacjenta. Włączenie prostacyklin nastąpiło po 8,0, 39,7 i 40,3 miesiącach. W momencie włączenia prostacyklin pacjenci zostali wyłączeni z analizy wyników w celu nie zawyżania wyników syldenafilu.

Skuteczność wynikająca z dodania do bozentanu syldenafilu została oceniona w zakresie klasy wydolności, testu 6MWD oraz NT-proBNP po 4,5 (3,5-5,1), 9,7 (9,0-11,7), 15,4 (15,0-16,0) i 21,3 (20,2-21,7) miesiącach od momentu włączenia syldenafilu. Oceny dokonano względem wartości sprzed włączenia syldenafilu oraz względem grupy pozostającej na monoterapii bozentanem.

Dodanie syldenafilu do bozentanu zaskutkowało istotną statystycznie poprawą w zakresie testu 6 minutowego dystansu (w każdym z ocenianych okresów) oraz w zakresie klasy funkcjonalnej (po 15 i 21 miesiącach) względem oceny przed włączeniem sildenafilu. Zaobserwowano także niewielki spadek poziomu NT-proBNP, ale bez istotności statystycznej.

W porównaniu z grupą pozostającą na monoterapii bozentanem, pacjenci, którzy otrzymali dodatkowo syldenafil, osiągnęli lepsze lub co najmniej takie same przeżycie bez transplantacji.

Bezpieczeństwo

W badaniu Douwes 2014 w odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanych terapii, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych ani wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Dodanie sildenafilu do bosentanu było dobrze tolerowane.

Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

Nie odnaleziono randomizowanych badań nowszych niż badania rejestracyjne. Syldenafil w TNP u dorosłych był już przedmiotem oceny Agencji, stanowiącym podstawę do wydania przez Radę Konsultacyjną AOTM Uchwały 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostinilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Uchwała ta była podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ww. leków stosowanych w TNP w ramach programu lekowego. Na dzień dzisiejszy syldenafil jest w tej populacji chorych finansowany ze środków publicznych.

Wobec powyższego odstąpiono od wykonania analizy klinicznej dla tej populacji.

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

Skuteczność

W badaniu Zhang 2011, prospektywnej, wieloośrodkowej próbie, oceniano długoterminową (do 12 miesięcy) skuteczność stosowania syldenafilu u chorych z zespołem Eisenmenger'a. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: 6-minutowy test marszu oraz saturacja spoczynkowa. Stan pacjenta oceniano co 3-6 miesięcy do czasu pogorszenia w klasie funkcjonalnej.

Do badania włączono 91 pacjentów, jednak 7 zostało utraconych z obserwacji i wyniki przedstawiono dla 84, z których 58 stanowiły kobiety, 26 mężczyzn. Średni wiek włączonych pacjentów wyniósł 28 ± 9 lat (zakres: 14-56); wszyscy reprezentowali na wstępie II-IV klasę niewydolności WHO, przy czym 53% stanowili pacjenci z grupą II. Dominowała etiologia za-zastawkowa (34 VSD, 23 PDA i 2 VSD+PDA vs 25 ASD), która wiązała się z gorszą saturacją spoczynkową ($85 \pm 5\%$ vs $89 \pm 4\%$, $p=0,001$) i wyższym mPAP 83 ± 18 mm vs 70 ± 19 mm; $p=0,004$).

Syldenafil podawano doustnie w stałej dawce 20 mg 3 razy dziennie, długoterminowo, do momentu wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych. Niezależnie, kontynuowano terapię konwencjonalną: diuretykami, warfaryną i digoksyną. Ostatecznie, średni czas leczenia syldenafilem wyniósł $12,3 \pm 4,3$ miesiąca.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Po 12 miesiącach obserwacji, w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę w średnich wynikach badanej grupy względem wartości początkowych. Średni 6 minutowy dystans zwiększył się z 430±101 m do 486±94 m (różnica: 56 (42; 69); $p < 0,0001$), zaś średnia spoczynkowa saturacja wzrosła z 86,4±5,2% do 88,8±4,5% (różnica: 2,4 (1,8; 2,9); $p < 0,0001$). W zakresie parametrów biochemicznych, stężenie kwasu moczowego w surowicy zmniejszyło się, ale bez istotności statystycznej, natomiast poziom hemoglobiny istotnie statystycznie spadł (różnica: -7,0 (-11; -3); $p = 0,002$). Wśród parametrów hemodynamicznych, istotną poprawę w ciągu 12 miesięcy leczenia sildenafiliem odnotowano dla mPAP (-4,7 (-7,5; -1,9); $p = 0,001$), Qpi (0,6 (0,2; 0,9); $p = 0,001$) i PVRi (-474 (-634; -314); $p < 0,0001$). Ani mSAP, ani SVRi nie uległy istotnej statystycznie redukcji, aczkolwiek współczynnik PVRi/FSVRi istotnie się zmniejszył (-0,12 (-0,22; -0,01); $p = 0,033$).

W badaniu odnotowano także zwiększenie grupy pacjentów w lepszej klasie funkcjonalności w porównaniu do wartości bazowych; udziały w grupach I, II, III i IV wyniosły, odpowiednio: 0%, 53%, 39%, 8% na początku badania, i 8%, 81%, 10% i 1% na końcu badania. Różnica była, według autorów publikacji, istotna statystycznie.

Analiza w podgrupach wykazała, że poprawa w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych po 12 miesiącach terapii sildenafiliem dotyczy zarówno PAH o etiologii przed-, jak i zastawkowej. Podobne wyniki jak dla populacji ogólnej zaobserwowano także w zakresie parametrów biochemicznych i hemodynamicznych.

Bezpieczeństwo

W badaniu Zhang 2011 najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (51%) oraz zaczerwienienie (43%); poza tym raportowano: przekrwienie błony śluzowej nosa (6%), biegunka (2%), niestrawność (2%), ból kończyny (2%), wysypka skórna (1%), bóle mięśni (1%). Większość działań niepożądanych miało charakter łagodny i przejściowy; większość także wystąpiła w trakcie pierwszych 2 tygodni leczenia.

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu ani przeszczepu serca/płuc. U 8 pacjentów (9,5%; 6 w klasie III i 2 w klasie II WHO) konieczna była hospitalizacja ($n = 10$) z powodu: zapalenia płuc ($n = 6$), krwioplucia ($n = 2$), postępującej niewydolności prawokomorowej ($n = 2$).

Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

Skuteczność

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT (SUPER-1) i 1 badanie obserwacyjne (SUPER-2). Ze względu na małą ilość odnalezionych badań wysokiej jakości wnioskowanie z analizy jest ograniczone.

Zgodnie z wynikami badania SUPER-1 podanie sildenafilu w dawce 20mg/3 razy na dobę w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy o co najmniej jedną klasę czynnościową według WHO.

Głównym celem badania SUPER-2 była ocena bezpieczeństwa terapii. Jednakże na podstawie otrzymanych wyników możliwe jest podtrzymanie danych na temat skuteczności przedmiotowej terapii uzyskanych w badaniu SUPER-1.

Należy zauważyć, że niezbędne jest zachowanie ostrożności przy interpretacji danych z powodu braku grupy kontrolnej i otwartej konstrukcji badania, a także większego dawkowania sildenafilu niż zarejestrowane.

Dane dotyczące przeżycia: większość pacjentów (62%) będących w klasie II i klasie III (59%) podtrzymało lub poprawiło klasę czynnościową.

Bezpieczeństwo

Na podstawie badania SUPER-1 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy podawaniem sildenafilu w dawce 20 mg/3xdobę a placebo w zakresie wszystkich działań niepożądanych, ponadto, w żadnej z analizowanych grup nie raportowano zaburzeń widzenia. Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem sildenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa sildenafiliem była więc dobrze tolerowana przez pacjentów.

Zgodnie z wnioskowaniem z raportu EMA, profil bezpieczeństwa był na ogół podobny w grupie pacjentów w bazowej II i III klasie WHO FC. Jak można było oczekiwać, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane i zgony częściej odnotowano u pacjentów w III klasie czynnościowej. Sildenafil był na ogół dobrze tolerowany. Zgłaszane działania niepożądane były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

syldenafilu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: ból głowy, niestrawność, biegunka i zaburzenia widzenia. Większość z nich (przyczynowość i wszystko związane z leczeniem) były łagodne lub o umiarkowanym nasileniu. Liczba pacjentów zrekrutowanych do badania SUPER-1, która była w klasie FC II i u której podawano sildenafil 20 mg wynosiła 24 osoby, co w ocenie EMA wyklucza jakiegokolwiek rzetelne wnioski. Ogólnie można zauważyć, że częstotliwości występowania takich działań niepożądanych jak ból głowy, zawroty głowy i ból brzucha były wyższe w FC II (41,7%, 16,7% i 12,5%) w porównaniu z grupą FCIII (30%, 0 i 0 odpowiednio) lub podobna do grupy placebo (21,9%, 6,3% i 3,1% odpowiednio). Nie odnotowano zgonów. Pojedynczy przypadek przerwania leczenia w grupie FC II nie został uznany za związany z sildenafilem. W jednym przypadku poważnego działania niepożądanego (dysfunkcja lewej komory) uznano je za związane z sildenafilem.

EMA uznała, że informacje na temat profilu bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów są ograniczone. Niemniej jednak z uwagi na specyfikę choroby i jej ciężkość, trudności z diagnozą, możliwą progresję do klasy II i III, stosunek ryzyka do korzyści jest pozytywny.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (z czego 4 stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizą) odnoszące się do oceny terapii skojarzonej, w których wymieniono terapie kombinowaną z udziałem sildenafilu (Zhu 2012, Fox 2011, Bai 2011, Pohar 2009, Buckley 2013, Johnson 2011). Na podstawie przeglądów wytypowano badanie dotyczące sildenafilu stosowanego w populacji dorosłych z TNP w ramach terapii skojarzonej. Spośród wyszukanych badań tylko badanie TRIUMPH-1 dotyczy wnioskowanej populacji. Sposób prezentacji wyników (łącznie dla SIL i BOS) uniemożliwia wnioskowanie na ich podstawie. Wskazano, że w tej podgrupie zmiany w odniesieniu do punktu końcowego 6MTW nie były istotne statystycznie (9 m w 12 tygodniu).

5. Ocena analizy ekonomicznej

5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów wnioskodawca przeprowadził przegląd badań ekonomicznych.

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dla sildenafilu i bozentanu wnioskodawca przeszukiwał bazy PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz Cost-effectiveness Analysis Registry (CEAR) z datą odcięcia 19 lutego 2014 r.

W I etapie wyszukiwania do systematycznego przeglądu piśmiennictwa wnioskodawca włączał badania, jeśli: dotyczyły populacji dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym; porównywały koszty i efekty zdrowotne sildenafilu i bozentanu; zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Ze względu na brak badań spełniających powyższe kryteria włączenia, wyszukiwanie rozszerzono do badań z udziałem populacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym bez względu na wiek. Do daty odcięcia zidentyfikowano 10 prac, z czego do przeglądu włączono 4 badania pierwotne i 2 opracowania wtórne opublikowane w formie pełnotekstowej i przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W drodze wyjątku wnioskodawca włączył także 1 abstrakt konferencyjny przedstawiający wyniki jedynej zidentyfikowanej analizy ekonomicznej porównującej koszty i efekty zdrowotne sildenafilu i bozentanu w populacji dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

„W badaniu dostępnym jedynie w formie abstraktu konferencyjnego porównywano efektywność kosztową sildenafilu (60 mg/d) i bozentanu (125 mg/d) w populacji dzieci i młodzieży w wieku < 18 r.ż. z tętniczym nadciśnieniem płucnym klasy III po niepowodzeniu terapii za pomocą blokerów kanału wapniowego z perspektywy płatnika publicznego w Meksyku w horyzoncie 1 roku. W tym celu wykorzystano model Markowa z 1-miesięcznymi cyklami. Miarą skuteczności terapii był wskaźnik sercowy, tolerancja wysiłku, redukcja współczynnika naczyniowego oporu płucnego, długość pobytu w szpitalu i częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Zużycie zasobów i koszty oszacowano w oparciu o dane Instituto Mexicano del Seguro Social (n=120). Parametry kosztowe obejmowały koszty pobytu w szpitalu, koszty badań laboratoryjnych i diagnostycznych, zakup leków oraz koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych. Roczne koszty związane z leczeniem za pomocą sildenafilu i bozentanu wyniosły odpowiednio 13 373 USD [11 965-15 495] i 20 110 USD [19 589-20 631]. Stosowanie sildenafilu powodowało zwiększenie wskaźnika sercowego o 8,05% [7,87-8,24], tolerancji wysiłku o 10,14% [9,96%-

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

10,33%], jak również redukcję współczynnika naczyniowego oporu płucnego o 1,5% [1,32-1,68], zmniejszenie częstości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych o 11,54 [11,36-11,72] w przeliczeniu na 1000 zdarzeń oraz redukcję długości pobytu w szpitalu o 8,90 dni [8,72-9,09]. W analizie wykazano, że syldenafil jest bardziej skuteczny i tańszy w porównaniu do bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH.

W przeglądzie systematycznym Chen 2009 (NICE) oceniono efekty zdrowotne oraz efektywność kosztową stosowania epoprostenolu, iloprostu, bozentanu, sitaksentanu i syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W publikacji, oprócz przeglądu systematycznego dowodów klinicznych i ekonomicznych oraz badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, przedstawiono również wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej – patrz tabela poniżej.

Celem przeglądu systematycznego Strange 2011 było podsumowanie dowodów farmakoekonomicznych dla bozentanu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1). [...] Do przeglądu włączono 24 badania, w tym 5 analiz ekonomicznych, z czego 3 włączono do niniejszej analizy (Chen 2009, Garin 2009, Dranitsaris 2009) – patrz tabela poniżej. Pozostałe 2 badania (Stevenson 2009 i Włodarczyk 2006) nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego, ponieważ przedstawiały jedynie porównanie bozentanu z placebo.”

Wnioskodawca stwierdza, iż wyniki wszystkich badań ekonomicznych włączonych do przeglądu wskazują, że syldenafil jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu do bozentanu przy zbliżonych efektach zdrowotnych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania dnia 22 sierpnia 2014 roku analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny analiz ekonomicznych Thongsri 2013, który spełniał kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań ekonomicznych. Do przeglądu Thongsri 2013 włączono 6 analiz ekonomicznych: Highland 2003 (dla BOS), Włodarczyk 2006 (BOS), Chen 2009 (epoprostenol, iloprost, bozentan, sitaksentan, syldenafil), Garin 2009 (bozentan, treprosnyl, epoprostenol, iloprost, syldenafil, sitaksentan, ambrisentan), Stevenson 2009 (BOS), Roman 2012, iloprost, epoprostenol, treprosnyl). Wyniki przeglądu nie zmieniają wnioskowania dla syldenafilu przedstawionego przez wnioskodawcę.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Tabela 83 Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych wnioskodawcy w populacji dorosłych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Publikacja	Państwo, waluta	Populacja (dorośli)	Perspektywa	Horyzont	Model	Użyteczność	Porównanie	Δ koszty	ΔQALY	ICUR	Wnioski
Chen 2009 (NICE)	Wlk. Brytania, GBP	PAH (grupa 1), WHO III	Płatn ka publicznego (<i>National Health Service</i>)	dożywotni (30 lat)	Model Markowa	Keogh 2007 Meads 2008 Kirsch 2000 Olschewski 2002	SIL vs BOS	-129 000*	-0,26*	496 154*	wyższa efektywność kosztowa SIL vs BOS
							SIL vs PLA	-36 000	3,235	SIL –dominacja (wyższa skuteczność przy niższych kosztach)	
							BOS vs PLA	93 000	3,494	27 000	
Garin 2009	Stany Zjednoczone, USD	PAH, WHO III/IV	Płatn ka publicznego	1 rok	Model Markowa	Keogh 2007	SIL vs BOS	-31 535	0	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS przy zbliżonych efektach zdrowotnych
Dranitsaris 2009	Kanada, CAD	PAH, WHO II/III	Płatn ka publicznego	3 lata	analiza minimalizacji kosztów (CMA)	-	SIL vs BOS	-116 394	-	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS
Angalakuditi 2010	Stany Zjednoczone, USD	PAH	Płatn ka publicznego	1 mies.	-	-	SIL vs BOS	-1 700	-	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS
Vida 2007	Gwatemala, USD	PAH	bd	3 mies.	-	-	SIL vs BOS **	-9 879	-	-	koszty stosowania SIL niższe vs BOS

CMA – analiza minimalizacji kosztów; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); PLA – placebo; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

* obliczenia własne wnioskodawcy;

** syldenafil w dawce 0,5 mg/kg m.c./d, bozentan w dawce 250 mg/d.

5.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem (Tracleer[®], Actelion).

Technika analityczna

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej dla problemu decyzyjnego nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze syldenafilu lub bozentanu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Według wnioskodawcy, w oparciu o miejsce leku w wytycznych, syldenafil może być uznany za porównywalną opcję terapeutyczną w stosunku do bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przy korzyściach klinicznych obu preparatów znacznie przewyższających ryzyko ich stosowania. Wobec powyższego wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

W ramach analizy wnioskodawca porównał syldenafil (technologia wnioskowana) z bozentanem (technologia alternatywna). Wnioskodawca przyjął założenie upraszczające, zgodnie z którym populacje dla obu analizowanych opcji terapeutycznych są takie same (dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do ukończenia 18 r.ż, mimo, że bozentan aktualnie finansowany jest w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 2-18 r.ż. z tętniczym nadciśnieniem płucnym).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

W analizie nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów z uwagi na fakt, że horyzont analizy nie przekracza 1 roku.

Koszty

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Wnioskodawca dokonał założeń na podstawie pozyskanych opinii ekspertów klinicznych, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Model

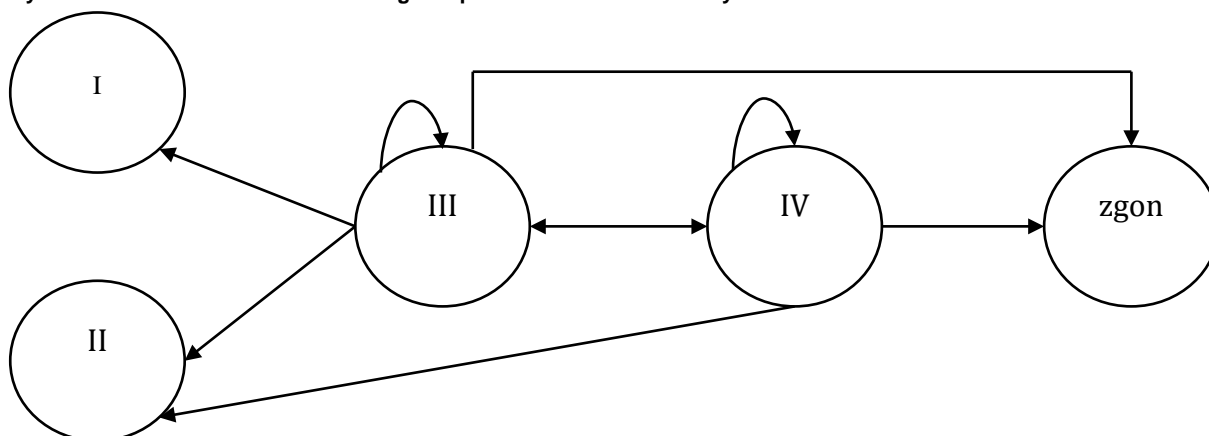
Model analizy ekonomicznej został przygotowany w arkuszu programu MS Excel. Część parametrów wnioskodawca przyjął na podstawie danych z badania ankietowego, przeprowadzonego w 3 ośrodkach doświadczonych w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w których obecnie realizowana jest część B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Wyniki 3 ankiet uśredniono i wykorzystano w odniesieniu do:

- oszacowania udziału w rynku poszczególnych opakowań preparatu Revatio,
- oszacowania odsetka chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała,
- wskazania kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne.

Struktura modelu wnioskodawcy opiera się na prawdopodobieństwie zmiany klasy czynnościowej wg WHO w wyniku zastosowanego leczenia.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Ryc. 1. Schemat modelu ekonomicznego – opracowanie wnioskodawcy



Rozważano 5 stanów zdrowia, w których mogą znaleźć się pacjenci z TNP, odpowiadających klasom czynnościowym wg WHO: I, II, III lub IV oraz zgonowi.

Prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej wg WHO wnioskodawca oszacował w oparciu o średnią z badań FUTURE-1 i BREATHE-3, jako jedynych prób klinicznych, w których szczegółowo określono liczbę pacjentów zmieniających klasę czynnościową wg WHO w czasie trwania badania.

Tabela 84 Prawdopodobieństwo zmiany poszczególnych klas czynnościowych wg WHO – opracowanie wnioskodawcy

Badanie	Przejście między klasami WHO				
	II->I	III->II	IV->III	II->III	zgon
FUTURE-1	10%	25%	0%	5%	0%
BREATHE-3	13%	75%	0%	7%	0%
Średnia	11%	50%	0%	6%	0%

Każdy stan zdrowia wiąże się z odmiennym poziomem użyteczności, wyrażającym jakość życia pacjentów przebywających w tych stanach. W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia nie zidentyfikowano badań opisujących wartości użyteczności stanów zdrowia u dzieci i młodzieży z TNP. W związku z tym wnioskodawca wykorzystał użyteczności stanów zdrowia dla dorosłych z TNP, co stanowi ograniczenie analizy.

W analizie podstawowej wnioskodawca wykorzystał wartości użyteczności przedstawione w publikacji Keogh 2007 (oszacowania oparte na wynikach kwestionariusza SF-36 w populacji n=177 chorych z TNP przyjmującej bozentan). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności przedstawione w badaniu Meads 2008 (wartości dla NT w populacji n=869 przyjmującej bosentan, CAMPHOR).

Tabela 85 Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od klasy czynnościowej wg WHO w populacji stosującej bosentan – opracowanie wnioskodawcy

Badanie	QALY dla klas WHO			
	I	II	III	IV
Analiza podstawowa - Keogh 2007	0,73	0,67	0,60	0,52
Analiza wrażliwości - Meads 2008	0,89	0,71	0,46	0,30

W analizie wnioskodawca nie uwzględnił wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzących z następujących badań:

- McKenna 2008 - brak użyteczności dla klas czynnościowych I i IV wg WHO,
- Kirsch 2000 - mała populacja chorych z niewydolnością serca,

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

- Olschewski 2002 - pacjenci przyjmujący iloprost lub placebo, brak wartości użyteczności dla poszczególnych klas wg WHO w publikacji (dane pobrano z badania Chen 2009)
- Roman 2012 SA - opinia ekspertów,
- Highland 2003 - opinia ekspertów, użyteczność dla klasy IV równa 0.

Efekty zdrowotne

Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy syldenafilem i bozentanem w leczeniu dzieci i młodzieży z TNP, założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Revatio ze środków publicznych w nowym wskazaniu refundacyjnym zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP dla dostępnych prezentacji doustnych leku:

- tabletki powlekane, 20 mg, 90 tabl. – dotychczas refundowane w ramach programu lekowego w populacji dorosłych z TNP;
- proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml – dotychczas nierefundowany.

Dotychczas nierefundowana postać preparatu Revatio (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml) miałyby zostać włączona do istniejącej grupy limitowej 1076.0, *Sildenafilum*, w ramach której lek aktualnie finansowany jest w postaci tabletek powlekanych (zgodnie z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku).

Udział w rynku

W analizie podstawowej, zgodnie z założeniami wnioskodawcy dokonanymi na podstawie opinii wybranych ekspertów klinicznych, pacjenci przyjmujący syldenafil w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (głównie dzieci w wieku do ok. 3 r.ż.) będą stanowili średnio 26,5% wszystkich chorych stosujących syldenafil.

W analizie wrażliwości testowano równy udział w rynku obu postaci leku oraz wartości skrajne, tj. stosowanie wyłącznie tabletek oraz stosowanie wyłącznie proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 86 Udział w rynku poszczególnych opakowań preparatu Revatio® (na podstawie badania opinii w grupie ekspertów) – opracowanie wnioskodawcy

Scenariusz	Tabletki	Proszek	Źródło
Analiza podstawowa	73,5%	26,5%	opinia ekspertów
Analiza wrażliwości			
-1A - udział w rynku: równy dla obu postaci leku	50%	50%	założenie arbitralne
-1B - udział w rynku: tyko tabletki	100%	0%	założenie arbitralne
-1C - udział w rynku: tylko proszek	0%	100%	założenie arbitralne

Dawkowanie

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W analizie podstawowej dawkę dobową syldenafilu przyjęto zgodnie z ChPL, natomiast bozentanu – zgodnie z obowiązującym programem lekowym. Ze względu na brak podanego w programie lekowym dawkowania bozentanu u chorych z masą ciała poniżej 20 kg, przyjęto dawkowanie zgodnie z ChPL. Średnią masę ciała w grupie pacjentów < 20 kg ustalono na 16 kg na podstawie siatek centylowych. [Krawczyński via MP]

W analizie podstawowej udział pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała wnioskodawca przyjął zgodnie z uśrednionymi wynikami przeprowadzonego badania ankietowego.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne scenariusze, w których odsetki pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała oszacowano w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2013 rok [GUS 2013] i siatki centylowe [Krawczyński via MP], arbitralnie przyjęto równy udział wszystkich przedziałów lub 100% udział jednego przedziału.

Tabela 87 Odsetek chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała oszacowany w oparciu o dane GUS i odczyty z siatek centylowych – opracowanie wnioskodawcy

Odsetek pacjentów	Przedziały masy ciała (wieku) pacjentów		
	< 20 kg (wiek)	20-40 kg (wiek)	> 40 kg (wiek)
syldenafil	28% (1-5,5 lat)	34% (5,5-11,5 lat)	39% (11,5-18 lat)
bozentan	23% (2-5,5 lat)	36% (5,5-11,5 lat)	41% (11,5-18 lat)

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował zmianę w zakresie odsetków chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała, na podstawie których następnie oszacował dobowe dawki (PDD) syldenafilu i bozentanu w poszczególnych wariantach.

Tabela 88 Dobowe dawki syldenafilu i bozentanu w poszczególnych scenariuszach – opracowanie wnioskodawcy

Scenariusz	Odsetek pacjentów			PDD		Źródło
	< 20 kg	20-40 kg	> 40 kg	SIL	BOS	
Analiza podstawowa	21%	39%	40%	54 mg	156 mg	opinia ekspertów, ChPL/PL
Analiza wrażliwości						
-2A - SIL	28%	34%	39%	52 mg	156 mg	GUS, siatki centylowe, ChPL/PL
-2A - BOS	23%	36%	41%			
-2B – zużycie wg wagi: równe	33,3%	33,3%	33,3%	50 mg	142 mg	ChPL/PL
-2C - zużycie wg wagi: tylko < 20 kg	100%	0%	0%	30 mg	64 mg	ChPL/PL
-2D - zużycie wg wagi: tylko 20-40 kg	0%	100%	0%	60 mg	120 mg	ChPL/PL
-2E - zużycie wg wagi: tylko > 40 kg	0%	0%	100%	60 mg	240 mg	ChPL/PL

Zgodnie z ChPL Revatio, „po rozpuszczeniu butelka zawiera 112 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml przeznaczone jest do dawkowania i podawania”, w związku z czym wnioskodawca przyjął założenie, że chory zużyje 90 ml, tj. 900 mg syldenafilu z każdego opakowania zawierającego proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Koszty nabycia substancji czynnych

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu syldenafilu (Revatio, tabl. powł., 20 mg, 90 tabl., 36 DDD) przyjęto zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku wykazem leków refundowanych na poziomie [redacted] (cena zbytu netto: [redacted]).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu syldenafilu (Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml, 22,4 DDD) przyjęto na poziomie [redacted] (cena zbytu netto: [redacted]). Cenę proszku do sporządzania zawiesiny doustnej skalkulowano tak, aby koszt za DDD był równy dla obu postaci leku.

Oszacowanie dziennego kosztu zakupu syldenafilu (uwzględniono udział w rynku obu prezentacji leku oraz rzeczywiste zużycie proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w wysokości 900 mg/opakowanie) i bozentanu w zależności od przyjętej dawki dobowej zestawiono poniżej.

Koszt za opakowanie bozentanu (Tracleer) przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 89 Zestawienie kosztów dziennych syldenafilu i bozentanu w poszczególnych scenariuszach – opracowanie wnioskodawcy

Scenariusz	Syldenafil PLN/PDD	Bozentan PLN/PDD
Analiza podstawowa	67,63	230,49
Analiza wrażliwości		
-1A - udział w rynku: równy dla obu postaci leku	71,28	230,49
-1B - udział w rynku: ty ko tabletki	63,51	230,49
-1C - udział w rynku: tylko proszek	79,04	230,49
-2A - zużycie wg wagi: proporcjonalne	65,08	230,27
-2B - zużycie wg wagi: równe	63,06	208,66
-2C - zużycie wg wagi: tylko < 20 kg	37,83	94,35
-2D - zużycie wg wagi: tylko 20-40 kg	75,67	177,21
-2E - zużycie wg wagi: tylko > 40 kg	75,67	354,42

Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano w oparciu o założenie, że syldenafil i bozentan podawane są w warunkach ambulatoryjnych. Podanie leków byłoby rozliczane w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) zgodnie z Zarządzeniem nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r.. Koszt procedury oszacowano na 104 PLN, w oparciu o aktualną wycenę punktową procedury (2 pkt) oraz wycenę punktu rozliczeniowego (52,00 PLN).

Wnioskodawca przyjął założenie, zgodnie z którym jedno opakowanie leku wydawane jest na 1 wizycie ambulatoryjnej. Liczba wizyt w ciągu roku zależy zatem od przyjętej dawki dobowej leków (szybkości zużycia wydanego leku) oraz przyjętego udziału w rynku syldenafilu w postaci tabletek i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 90 Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem syldenafilu i bozentanu.

Scenariusz	Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku	
	Syldenafil	Bozentan
Analiza podstawowa	14	8
Analiza wrażliwości		
-1A - udział w rynku: równy dla obu postaci leku	16	8
-1B - udział w rynku: ty ko tabletki	11	8
-1C - udział w rynku: tylko proszek	22	8
-2A - zużycie wg wagi: proporcjonalne	13	8
-2B - zużycie wg wagi: równe	13	7
-2C - zużycie wg wagi: tylko < 20 kg	8	3
-2D - zużycie wg wagi: tylko 20-40 kg	15	6
-2E - zużycie wg wagi: ty ko > 40 kg	15	13

Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia dzieci z nadciśnieniem płucnym – procedura nr 5.08.08.0000039 (diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego - dzieci), zgodnie z Zarządzeniem nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r. Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Roczne koszty monitorowania leczenia za pomocą syldenafilu i bozentanu są takie same i wynoszą 936,00 PLN, zgodnie z aktualną wyceną punktową procedury (18 pkt) i wyceną punktu rozliczeniowego (52,00 PLN).

Podsumowanie założeń wnioskodawcy

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

- „na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy syldenofilem i bozentanem stosowanych w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów;
- w analizie uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych oraz koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby; zgodnie z opinią ekspertów przyjęto, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych;
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym;
- udział w rynku poszczególnych opakowań produktu Revatio® oraz odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała przyjęto w oparciu o opinię ekspertów (w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości);
- dawkowanie syldenafilu przyjęto w oparciu o ChPL, natomiast bozentanu - w oparciu o zapisy programu lekowego oraz ChPL;
- założono, że chory zużyje 90 ml, tj. 900 mg syldenafilu z każdego opakowania zawierającego proszek do sporządzania zawiesiny doustnej;
- wartości użyteczności stanów zdrowia dla dzieci i młodzieży z PAH przyjęto, jak dla dorosłych z PAH;
- założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla syldenafilu i bozentanu;
- koszt nabycia preparatu Revatio® w postaci tabletek oraz Tracleer® przyjęto zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym na marzec-kwiecień 2014 r.;
- cenę preparatu Revatio® w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej skalkulowano tak, aby koszt za DDD był taki sam dla obu postaci leku;
- koszty podania leków i monitorowania leczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r.;
- przyjęto, że na 1 wizycie ambulatoryjnej wydawane jest 1 opakowanie syldenafilu lub bozentanu;
- na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52 PLN/pkt.”

Tabela 91 Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy – analiza podstawowa

Parametr	Wartość	
	SIL	BOS
Udział w rynku wg postaci leku Revatio (tabl./prosz.)	73,5% : 26,5%	nie dotyczy
Udział pacjentów wg wagi (<20 kg/ 20-40 kg/ >40 kg)	21% : 39% : 40%	
Liczba wizyt ambulatoryjnych (wydanie 1 op. leku)	14	8

Tabela 92 Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy – analiza wrażliwości

Parametr / Scenariusz		Wartość	
		SIL	BOS
Udział w rynku wg postaci leku (tabl./prosz.)			
-1A	równy udział	50% : 50%	nie dotyczy
-1B	tylko tabletki	100% : 0%	
-1C	tylko proszek	0% : 100%	
Udział pacjentów wg wagi (<20 kg/ 20-40 kg/ >40 kg)			
-2A	proporcjonalny udział	28% : 34% : 39%	23% : 36% : 41%
-2B	równy udział	33,3% : 33,3% : 33,3%	
-2C	tylko < 20 kg	100% : 0% : 0%	
-2D	tylko 20-40 kg	0% : 100% : 0%	
-2E	tylko > 40 kg	0% : 0% : 100%	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Parametr / Scenariusz		Wartość	
		SIL	BOS
Liczba wizyt ambulatoryjnych (wydanie 1 op. leku)			
-1A	równy udział	16	8
-1B	tylko tabletki	11	8
-1C	tylko proszek	22	8
-2A	proporcjonalny udział	13	8
-2B	równy udział	13	7
-2C	tylko < 20 kg	8	3
-2D	tylko 20-40 kg	15	6
-2E	tylko > 40 kg	15	13

Ograniczenia według wnioskodawcy

- w ramach analizy minimalizacji kosztów wykorzystano i oceniano jedynie dane kosztowe (założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy syldenafilem i bozentanem);
- przyjęto założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy syldenafilem i bozentanem w analizowanym wskazaniu (efekt w postaci QALY - taki sam dla obu leków).
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym;
- dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla populacji dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych za pomocą bozentanu (brak danych odnoszących się wyłącznie do populacji dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym);
- wnioskowanie o skuteczności leków oparto na danych pochodzących z prospektywnych badań niekontrolowanych o niskim poziomie wiarygodności (brak innych danych);

Ograniczenia według Agencji

Istotnym ograniczeniem szacowania kosztu komparatora jest brak informacji o ewentualnym instrumencie dzielenia ryzyka (RSS) zaoferowanym i realizowanym przez producenta komparatora, oraz niepewność odnośnie długości przyjmowania każdego z leków w warunkach rzeczywistych. Powyższe sprawia, że wyniki analizy mogą być przeszacowane (założone oszczędności mogą być znacznie niższe).

Za niepewne należy też uznać dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia, które są odmienne w różnych publikacjach i rzutują na ewentualny zysk QALY w postaci liczby lat skorygowanych o jakość.

Mając na uwadze ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę oraz analityków AOTM, wyniki analizy należy interpretować z ostrożnością.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyjściowo, podmiot odpowiedzialny wnioskował o objęcie refundacją obu postaci leku Revatio w populacji pediatrycznej z TNP, jednakże w toku procedowania wniosku, projekt programu lekowego uległ zmianie, rozszerzając populację chorych objętą programem także na populację dorosłych. Podmiot odpowiedzialny nie dokonał zmiany wniosku ani też nie został do tego wezwany przez właściwy organ.. Wobec braku zmiany wniosku, na etapie sprawdzania przedłożonych analiz farmakoekonomicznych pod kątem zgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), Agencja nie wystąpiła o uzupełnienie braków względem wymagań minimalnych, związanych z rozszerzeniem populacji objętej programem.

Zgodnie z przedstawionym w późniejszej korespondencji stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia, zgłaszane do MZ niezgodności analiz HTA względem wymagań minimalnych powinny dotyczyć nie wniosku refundacyjnego, lecz uzgodnionego programu lekowego, którego ostateczny kształt zaakceptował wnioskodawca. W świetle tego stanowiska, analiza ekonomiczna wnioskodawcy (AE) spełnia warunki przedstawione w poniższej tabeli jedynie częściowo.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 93 Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK/NIE	Ostateczny kształt programu lekowego (rozumiany zgodnie ze stanowiskiem MZ jako ostateczny kształt wniosku), poza monoterapią syldenafilem w populacji pediatrycznej, ocenianą w przedłożonej AE zgodnie z jej celem, obejmuje także terapię skojarzoną w tej populacji, a także monoterapię syldenafilem i terapię skojarzoną u pacjentów dorosłych, które nie stanowiły przedmiotu analizy.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	Poza wyszczególnieniem porównywanych leków (syldenafil i bozentan) AE nie zawiera wskazania w jakiej terapii lek jest stosowany (monoterapia/terapia skojarzona).
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK/NIE	W ramach opisu parametrów populacji związanych z dawkowaniem leków pojawia się bardziej szczegółowa charakterystyka populacji pediatrycznej, ale brak jest charakterystyki populacji pacjentów dorosłych.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Przedłożona AE dotyczy stosowania syldenafilu w populacji pediatrycznej w ramach monoterapii, a więc jedynie części pacjentów, którzy byłby kwalifikowani i leczeni w ramach programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w jego uzgodnionym kształcie.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Ostateczny kształt programu lekowego (rozumiany zgodnie ze stanowiskiem MZ jako ostateczny kształt wniosku), poza monoterapią syldenafilem w populacji pediatrycznej, ocenianą w przedłożonej AE, obejmuje także terapię skojarzoną w tej populacji, a także monoterapię syldenafilem i terapię skojarzoną u pacjentów dorosłych, które nie stanowiły przedmiotu analizy.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	W przypadku doboru komparatora dla populacji pediatrycznej, Agencja uznała wybór wnioskodawcy za słuszny. Natomiast wobec uwzględnienia rozszerszenia populacji objętej programem, wnioskowaną technologię należałoby porównać z technologiami alternatywnymi stosowanymi w poszczególnych populacjach pacjentów z TNP.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Wykonanie analizy minimalizacji kosztów, wobec wyników AKL, wskazujących na brak przewagi stosowania którejkolwiek interwencji (syldenafil vs bozentan w monoterapii) w populacji pediatrycznej, jest zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTM i obowiązującym stanem prawnym.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną, z uwagi na sposób finansowania leku w ramach programu lekowego, wobec czego świadczeniobiorcy nie ponoszą żadnych dodatkowych kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
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/NIE	AKL dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania: monoterapia syldenafilem vs monoterapia bozentanem w w populacji pediatrycznej - w tej populacji odnalezione dowody naukowe wykazały porównywalność obu interwencji w zakresie efektów zdrowotnych. W AKL nie oceniano terapii skojarzonej w populacji pediatrycznej, ani monoterapii / terapii skojarzonej w populacji dorosłych, wobec tego nie przedstawiano też dowodów naukowych dla porównania syldenafilu z technologiami alternatywnymi w tych populacjach.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy o długości 1 roku. Wyjaśniono, że uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przyjęto użyteczności stanu zdrowia dla populacji dorosłych z uwagi na brak danych dla populacji pediatrycznej.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak uwag.

* - 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)

5.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

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

W przedstawionych przez wnioskodawcę materiałach nie zidentyfikowano ankiet z przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania wśród ekspertów klinicznych, wobec czego niemożliwa była pełna weryfikacja zgodności danych w przedstawionych w analizach ze stanem faktycznym.

Wobec stanowiska MZ dotyczącego zakresu oceny wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, przedstawionego w rozdziale „4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”, Agencja przeprowadziła własne analizy dla populacji innych niż uwzględniona w AE wnioskodawcy, szczegółowo przedstawione w rozdziale „4.5.4. Obliczenia własne Agencji”.

Zaktualizowano także cenę bozentanu, wobec wejścia na wykaz refundacyjny obowiązujący od dnia 1 września br. nowych preparatów: Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg; Bopaho, tabl. powł., 125 mg; Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg; Stayveer, tabl. powł., 0,125 g.

5.5. Wyniki analizy ekonomicznej

5.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Roczny koszt stosowania syldenafilu z perspektywy płatnika publicznego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym oszacowano na [redacted], natomiast bozentanu na [redacted]. Oszacowany koszt monoterapii syldenafilem jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o [redacted].

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 94 Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa – opracowanie wnioskodawcy

Składowe kosztów	SIL (Revatio®) w PLN	BOS (Tracleer®) w PLN	SIL vs BOS w PLN
zakup leku			
podanie			
monitorowanie			
Suma			

Zysk QALY wynikający ze stosowania terapii SIL i BOS w zależności od źródła danych wynosi 0,04 QALY (Keogh 2007) lub 0,13 QALY (Meads 2008).

Tabela 95 Iloraz kosztu i wyników zdrowotnych stosowania syldenafilu i bozentanu. Analiza podstawowa – na podstawie opracowania wnioskodawcy

Badanie	SIL			BOS		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/12 tyg.	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/12 tyg.	CUR, PLN/QALY
Keogh 2007	0,04	6 231	164 588	0,04	19 768	522 163
Meads 2008	0,13	6 231	47 460	0,13	19 768	150 569

* dane zaokrąglone.

Iloraz kosztu stosowania syldenafilu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (CUR) wynosi około 164,6 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007 i około 47,5 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008

Iloraz kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (CUR) wyniósł około 522,2 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007 i około 150,6 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.

5.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Koszty związane ze stosowaniem syldenafilu są niższe niż koszty bozentanu niezależnie od przyjętego wariantu analizy, wobec czego cena zbytu netto Revatio, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero, dla postaci tabletki musiałaby być 3,6-krotnie (2,5-5,0) wyższa od wnioskowanej, natomiast dla postaci proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 2,9-krotnie (2,0-4,0).

Tabela 96 Oszacowanie „ceny progowej” preparatu Revatio w oparciu o zrównanie kosztów interwencji SIL i BOS – opracowanie wnioskodawcy

Scenariusz		
	Cena progowa* PLN/opak.	Cena progowa* PLN/opak.
Analiza podstawowa	6 771,88	3 385,94
Analiza wrażliwości		
-1A	6 755,03	3 377,51
-1B	6 797,17	3 398,58
-1C	6 704,46	3 352,23
-2A	7 039,16	3 519,58
-2B	6 569,93	3 284,97
-2C	4 916,67	2 458,34
-2D	4 620,35	2 310,17
-2E	9 361,22	4 680,61

* cena zbytu netto syldenafilu, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Ceny zbytu netto syldenafilu, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej, jest taka sama jak przy zrównaniu kosztów terapii SIL i BOS, co wynika to z faktu, że mianowniki współczynników są równe, i w analizie podstawowej wynosi 6 771,88 PLN dla prezentacji leku w postaci tabletek oraz 3 385,94 PLN dla prezentacji leku w postaci poszku do sporządzania zawiesiny.

5.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z wnioskami wnioskodawcy, ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są udział w rynku poszczególnych opakowań syldenafilu oraz odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Największy wpływ na oszacowania miał odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała, który bezpośrednio wpływał na wielkość dawki dobowej leków. Największą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie 2E, zgodnie z którym uwzględniono wyłącznie pacjentów z masą ciała > 40 kg (największe dawki dobowe leków) - roczny koszt stosowania syldenafilu był niższy w porównaniu do bozentanu o 101,6 tys. PLN. Najmniejszą różnicę pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi uzyskano w wariancie 2C, zgodnie z którym uwzględniono wyłącznie pacjentów z masą ciała < 20 kg (najmniejsze dawki dobowe leków) - roczny koszt stosowania syldenafilu był niższy w porównaniu do bozentanu o 20,1 tys. PLN.

Tabela 97 Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości – opracowanie wnioskodawcy

Analiza	SIL (Revatio®) w PLN	BOS (Tracleer®) w PLN	SIL vs BOS w PLN	Zmiana vs BC %
Wyniki analizy podstawowej (BC)				
Wyniki analizy wrażliwości:				
-1A				
-1B				
-1C				
-2A				
-2B				
-2C				
-2D				
-2E				

W zależności od przyjętego wariantu analizy wrażliwości, iloraz kosztu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących syldenafil (CUR) wynosi od około 94,6 tys. PLN/QALY do około 195 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007 i od około 27,3 tys. PLN/QALY do około 56,2 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.

W zależności od przyjętego wariantu analizy wrażliwości, iloraz kosztu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących bozentan (CUR) wynosi od około 216,9 tys. PLN/QALY do około 800,3 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007 i od około 62,5 tys. PLN/QALY do około 230,7 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.

Tabela 98 Iloraz kosztu i wyników zdrowotnych stosowania syldenafilu i bozentanu. Analiza wrażliwości – na podstawie opracowania wnioskodawcy

Badanie	Scenariusz	SIL		BOS	
		Zysk QALY*	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	CUR, PLN/QALY

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Badanie	Scenariusz	SIL		BOS	
		Zysk QALY*	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	CUR, PLN/QALY
Keogh 2007	1A	0,04	173 947	0,04	522 163
	1B		153 564		522 163
	1C		194 963		522 163
	2A		158 300		521 675
	2B		153 813		473 101
	2C		94 688		216 929
	2D		183 059		402 686
	2E		183 059		800 318
Meads 2008	1A	0,13	50 159	0,13	150 569
	1B		44 281		150 569
	1C		56 219		150 569
	2A		45 647		150 429
	2B		44 353		136 422
	2C		27 304		62 553
	2D		52 786		116 117
	2E		52 786		230 777

* dane zaokrąglone.

5.5.4. Obliczenia własne Agencji

5.5.4.1. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP - monoterapia

Analitycy AOTM nie zidentyfikowali błędów w obliczeniach wnioskodawcy.

W toku uzgadniania brzmienia programu lekowego dotyczącego zastosowania syldenafilu u dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia, do populacji określonej przez wnioskodawcę zostali dołączeni pacjenci z zespołem Eisenmengera. Jednakże nie odnaleziono dowodów naukowych dla zastosowania syldenafilu w monoterapii w tej subpopulacji chorych, wobec czego niemożliwe było przyjęcie założenia, że skuteczność terapii będzie taka sama jak w przypadku bozentanu. W konsekwencji przedstawione poniżej wyniki dotyczą kosztów w populacji pediatrycznej z wyłączeniem chorych z zespołem Eisenmengera.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r. na wykazie refundacyjnym znajdują się nowe leki zawierające bozentan, są to: Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg; Bopaho, tabl. powł., 125 mg; Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg; Stayveer, tabl. powł., 0,125 g. Ceny poszczególnych produktów leczniczych znajdujących się obecnie na wykazie leków refundowanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 99 Wyciąg z zał. B Leki dostępne w ramach programu lekowego do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) – leki zawierające bozentan (grupa limitowa 1056,0, Bosentan)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość op.	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wys. limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wys. dopłaty świadczeniobiorcy
Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807	2415,83	2536,62	2536,34	bezpłatne	0
Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991102869	4831,65	5073,23	5072,67	bezpłatne	0
Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991100063	4831,11	5072,67	5072,67	bezpłatne	0
Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 tabl. (4 blist.po 14 tabl.)	7640161080027	6442,20	6764,31	5072,67	bezpłatne	0

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wobec zmiany ceny bozentanu, Agencja przeprowadziła obliczenia własne z uwzględnieniem tych zmian. Do obliczeń przyjęto wysokość limitu finansowania leków zawierających bozentan, z uwagi na fakt że płatnik publiczny (NFZ) zwróci świadczeniodawcy poniesione koszty leków stosowanych w ramach programu lekowego jedynie do tej kwoty, co skutkuje obniżeniem kosztów dziennych bozentanu o około połowę.

WYNIKI ANALIZY

Analiza podstawowa

Przy uwzględnieniu założeń wnioskodawcy, w analizie podstawowej roczny koszt zakupu leku zawierającego bozentan dla 1 chorego wyniesie 41 383 PLN, zaś łączny koszt rocznej terapii wyniesie 43 151 PLN. Oszacowany roczny koszt monoterapii syldenafilem z perspektywy płatnika publicznego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o 16 058 PLN.

Tabela 100 Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa – obliczenia własne Agencji

Składowe kosztów	SIL (Revatio®) w PLN	BOS (Tracleer®) w PLN	SIL vs BOS w PLN
zakup leku	24 701	41 383	16 682
podanie	1 456	832	624
monitorowanie	936	936	0
SUMA	27 093	43 151	-16 058

Wobec zmiany kosztów bozentanu zmieniła się także wartość CUR dla tej technologii. Iloraz kosztu stosowania BOS i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących BOS, wynosi około 262,1 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007 i około 75,6 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.

Tabela 101 Iloraz kosztu i wyników zdrowotnych stosowania syldenafilu i bozentanu. Analiza podstawowa – obliczenia własne Agencji

Badanie	SIL			BOS		
	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/12 tyg.	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/12 tyg.	CUR, PLN/QALY
Keogh 2007	0,04	6 231	164 588	0,04	9 924	262 139
Meads 2008	0,13	6 231	47 460	0,13	9 924	75 589

* dane zaokrąglone.

Analiza wrażliwości

Przy uwzględnieniu założeń wnioskodawcy, przeprowadzono także obliczenia dla wariantów analizy wrażliwości zmieniając koszt bozentanu. Otrzymane wyniki nie zmieniają wnioskowania, że największy wpływ na oszacowania miał odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała, który bezpośrednio wpływał na wielkość dawki dobowej leków i tym samym koszty terapii (scenariusze: 2C i 2E).

Tabela 102 Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości – obliczenia własne Agencji

Scenariusz	SIL w PLN	BOS w PLN	SIL vs BOS w PLN	Zmiana vs BC %
Wyniki analizy podstawowej (BC)	27 093	43 151	-16 058	-
Wyniki analizy wrażliwości:				
-1A	28 634	43 151	-14 517	10%
-1B	25 278	43 151	-17 873	-11%
-1C	32 093	43 151	-11 058	31%
-2A	26 058	43 111	-17 054	-6%
-2B	25 319	39 128	-13 809	14%
-2C	15 587	18 188	-2 601	84%
-2D	30 134	33 377	-3 244	80%
-2E	30 134	65 923	-35 789	-123%

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wobec zmiany cen produktów leczniczych zawierających bozentan, zmieniła się także wartość CUR dla tej technologii w analizie wrażliwości. Oszacowania nowych wartości CUR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103 Iloraz kosztu i wyników zdrowotnych stosowania syldenafilu i bozentanu. Analiza wrażliwości – obliczenia własne Agencji

Badanie	Scenariusz	SIL			BOS		
		Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/12 tyg.	CUR, PLN/QALY	Zysk QALY*	Koszt terapii, PLN/12 tyg.	CUR, PLN/QALY
Keogh 2007	1A	0,04	6 585	173 947	0,04	9 924	262 139
	1B		5 813	153 564		9 924	262 139
	1C		7 381	194 963		9 924	262 139
	2A		5 993	158 300		9 915	261 899
	2B		5 823	153 813		8 999	237 700
	2C		3 585	94 688		4 183	110 490
	2D		6 930	183 059		7 676	202 765
	2E		6 930	183 059		15 161	400 477
Meads 2008	1A	0,13	6 585	50 159	0,13	9 924	75 589
	1B		5 813	44 281		9 924	75 589
	1C		7 381	56 219		9 924	75 589
	2A		5 993	45 647		9 915	75 520
	2B		5 823	44 353		8 999	68 542
	2C		3 585	27 304		4 183	31 860
	2D		6 930	52 786		7 676	58 469
	2E		6 930	52 786		15 161	115 480

* dane zaokrąglone.

Analiza progowa

Agencja przeprowadziła także obliczenia dla cena zbytu netto Revatio, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero. Wyniki przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 104 Oszacowanie „ceny progowej” preparatu Revatio w oparciu o zrównanie kosztów interwencji SIL i BOS – obliczenia własne Agencji

Scenariusz	Tabletki (1 880 PLN/opak.)		Proszek (1 169,78 PLN/opak.)	
	Cena progowa* PLN/opak.	Zmiana %	Cena progowa* PLN/opak.	Zmiana %
Analiza podstawowa	3 303,12	176%	1 651,56	141%
Analiza wrażliwości				
-1A	3 286,26	175%	1 643,13	140%
-1B	3 328,40	177%	1 664,20	142%
-1C	3 235,69	172%	1 617,85	138%
-2A	3 437,95	183%	1 718,98	147%
-2B	3 201,98	170%	1 600,99	137%
-2C	2 378,57	127%	1 189,29	102%
-2D	2 236,74	119%	1 118,37	96%
-2E	4 594,00	244%	2 297,00	196%

* cena zbytu netto syldenafilu, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero.

5.5.4.2. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Ponieważ uzgodniony projekt programu lekowego obejmuje także stosowanie syldenafilu w terapii skojarzonej w populacji pediatrycznej, zaś wnioskodawca nie przedstawił w swoich analizach oszacowań dla terapii skojarzonej, Agencja przeprowadziła ocenę kosztów stosowania syldenafilu (Revatio, Pfizer) w terapii skojarzonej w leczeniu populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP.

Cel analizy

Ocena kosztów stosowania syldenafilu (Revatio, Pfizer) w terapii skojarzonej w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP.

Technika analityczna

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych przez analityków AOTM odnaleziono jedno badanie prospektywne obserwacyjne spełniające kryteria włączenia: Douwes 2014. W badaniu oceniano zmianę klasy czynnościowej wg WHO w wyniku dodania terapii syldenafilem (*add-on therapy*) do terapii bozentanem. Wobec wykazanego efektu terapii i dostępnych danych dot. odsetka pacjentów (dane odczytane z wykresu), u których nastąpiła poprawa FC wg WHO, wykonano analizę kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

W ramach analizy AOTM porównywano syldenafil w terapii dodanej do bozentanu z monoterapią bozentanem, z uwagi na fakt, że ta technologia alternatywna jest aktualnie refundowana w populacji pediatrycznej i odnaleziono badanie porównujące terapię skojarzoną SIL+BOS do BOS.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy zgodny z maksymalnym okresem *follow-up* w badaniu Douwes 2014, który był równy 21 miesięcy (dla n=6).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej nie zastosowano dyskontowania z uwagi na bardzo krótki horyzont czasowy i mały wpływ dyskontowania na wyniki.

Koszty

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu i podania leków oraz kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące.

Model

Do przeprowadzenia analizy wykorzystano model wnioskodawcy, który został zaktualizowany i dostosowany do specyfiki analizy dla tej populacji.

Efekty zdrowotne

W celu oszacowania efektu zdrowotnego odczytano za pomocą programu PlotDigitizer dane z wykresu z publikacji Douwes 2014 dla odsetka pacjentów, u których po okresie *follow-up* nastąpiła zmiana klasy czynnościowej wg WHO w wyniku dodania terapii syldenafilem w porównaniu z charakterystyką wyjściową tych pacjentów. Dane istotne statystycznie zaznaczono czcionką **bold**.

Tabela 105 Charakterystyka pacjentów pod względem WHO FC z badania Douwes 2014 – opracowanie AOTM

WHO FC	n=13 (p=0,257)		n=12 (p=0,083)		n=8 (p=0,025)		n=6 (p=0,046)	
	Baseline	Follow-up 5 mies.	Baseline	Follow-up 10 mies.	Baseline	Follow-up 15 mies.	Baseline	Follow-up 21 mies.
	%	%	%	%	%	%	%	%
II	22,6	30,1	24,8	49,1	12,1	61,9	0,0	49,1

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

III	45,9	53,2	58,2	33,6	62,3	24,5	66,1	33,2
IV	31,5	16,7	17,0	17,2	25,6	13,6	33,9	17,7

Tabela 106 Prawdopodobieństwo zmiany klas czynnościowej wg WHO na podstawie badania Douwes 2014 – obliczenia AOTM

Badanie	Zmiana klasy czynnościowej wg WHO			
	II->I	III->II	IV->III	II->III
Douwes 2014	0%	50%	17%	0%

Wnioskowanie o skuteczności terapii oparte na danych pochodzących z badania o niskim poziomie wiarygodności (brak innych danych) należy uznać za ograniczenie analizy.

Ponieważ nie odnaleziono danych dot. użyteczności stanów zdrowia dla populacji pediatrycznej, wykorzystano dane dla populacji pacjentów dorosłych na podstawie publikacji Keogh 2007 i Meads 2008, które prezentowały wartości użyteczności stanów zdrowia dla wszystkich klas czynnościowych. Mimo, że publikacje przedstawiały dane dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym stosujących bozentan, zgodnie z założeniem porównywalności terapii SIL i BOS (na podstawie wytycznych klinicznych i dowodów naukowych), analitycy Agencji dopuścili możliwość ich wykorzystania.

Koszty

W modelu nie dokonywano zmian pod kątem udziałów w rynku postaci leku Revatio założonych przez wnioskodawcę. Koszty leku Revatio w postaci tabletek przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Koszty bozentanu zaktualizowano zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014, przy czym ograniczenie analizy stanowi brak informacji o stosowaniu RSS dla komparatora w ramach obowiązującego programu lekowego. Założenia dotyczące dawkowania przyjęto za wnioskodawcą.

W modelu nie dokonywano zmian w zakresie kosztów podania leków oszacowanych przez wnioskodawcę, z tym zastrzeżeniem, że koszty podania leku i monitorowania leczenia mogą być liczone tylko raz dla terapii skojarzonej (uwzględniono je tylko syldenafilu z uwagi na większą liczbę wizyt wynikającą z założenia, że na jednej wizycie wydawane jest tylko jedno opakowanie leku).

WYNIKI ANALIZY

Analiza podstawowa

Tabela 107 Koszt terapii 1 chorego w programie lekowym. Analiza podstawowa – obliczenia AOTM

Składowe kosztów	SIL+BOS		BOS		Różnica SIL+BOS vs BOS	
	koszt na 12 mies.	koszt na 21 mies.	koszt na 12 mies.	koszt na 21 mies.	koszt na 12 mies.	koszt na 21 mies.
koszt zakupu sildenafilu	24701,03	43226,81	-	-	24701,03	43226,81
koszt zakupu bozentanu	41382,89	72420,06	41382,89	72420,06	0,00	0,00
koszt podania	1456,00	2548,00	832,00	1456,00	624,00	1092,00
koszt monitorowania	936,00	1638,00	936,00	1638,00	0,00	0,00
ŁĄCZNY KOSZT TERAPII	68475,93	119832,87	43150,89	75514,06	25325,03	44318,81

Dodatkowy efekt zdrowotny stosowania syldenafilu w terapii dodanej do bozentanu w porównaniu do monoterapii bozentanem oszacowano w horyzoncie czasowym analizy równym 21 mies. na 0,05 QALY przy przyjęciu użyteczności stanu zdrowia z publikacji Keogh 2007 i 0,15 QALY przy przyjęciu użyteczności stanu zdrowia z publikacji Meads 2008.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), w zależności od przyjętej użyteczności stanu zdrowia, wynosi od około 292,2 tys. PLN/QALY (Meads 2008) do około 916,9 tys. PLN/QALY (Keogh 2007).

Tabela 108 Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie czasowym 21mies. – opracowanie AOTM

Parametr / Badanie	Wartość*	
	Keogh 2007	Meads 2008
Dodatkowy koszt leczenia	44319	
Zysk QALY (SIL+BOS vs BOS)	0,05	0,16

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Parametr / Badanie	Wartość*	
	Keogh 2007	Meads 2008
ICUR (PLN/QALY)	916 941	292 212

*wyniki zaokrąglono

Wartość ICUR oszacowana w analizie podstawowej przekroczyła wysokość progu opłacalności ustalonego ustawowo dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego aktualnie 111 381 PLN, bez względu na przyjętą użyteczność stanu zdrowia.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję przyjęto warianty zgodne z tymi przedstawionymi w modelu wnioskodawcy dla monoterapii.

Tabela 109 Wyniki analizy wrażliwości – obliczenia AOTM

Użyteczność stanu zdrowia - Badanie	Scenariusz	SIL+BOS vs BOS
		ICUR PLN/QALY
Keogh 2007	1A	972 722
	1B	851 235
	1C	1 097 975
	2A	879 460
	2B	856 484
	2C	519 162
	2D	1 034 558
	2E	1 008 200
Meads 2008	1A	309 988
	1B	271 273
	1C	349 904
	2A	280 267
	2B	272 945
	2C	165 447
	2D	329 694
	2E	321 294

Wartość ICUR oszacowana w analizie podstawowej przekroczyła wysokość progu opłacalności ustalonego ustawowo dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego aktualnie 111 381 PLN, bez względu na przyjętą użyteczność stanu zdrowia.

Analiza progowa

W ramach analizy progowej przeprowadzonej przez Agencję przyjęto warianty dotyczące udziału poszczególnych postaci Revatio i dawkowania zgodne z tymi przedstawionymi w modelu wnioskodawcy dla monoterapii.

Oszacowano cenę (wyrażoną jako średnia ważona udziałami w rynku poszczególnych postaci wnioskowanego leku) za miligram syldenafilu w zależności od przyjętego scenariusza analizy, następnie obliczono cenę za opakowanie Revatio w postaci tabletek i proszku do sporządzania zawiesiny, uwzględniając założenie zgodne z ChPL Revatio, że chory zużyje 90 ml, tj. 900 mg syldenafilu z każdego opakowania zawierającego proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Ceny zaproponowane we wnioskach refundacyjnych dla obu postaci leku Revatio są wyższe od cen progowych otrzymanych w analizie.

Tabela 110 Wyniki analizy progowej – obliczenia AOTM

Użyteczność	Scenariusz	Cena progowa*
-------------	------------	---------------

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

stanu zdrowia - badanie		za 1 mg SIL (w PLN)	cena zbytu netto za op. Revatio / tabletki (w PLN)	cena zbytu netto za op. Revatio / proszek (w PLN)
Keogh 2007	Analiza podstawowa	0,13	198,73	99,37
	Analiza wrażliwości			
	1A	0,11	181,87	90,94
	1B	0,14	224,02	112,01
	1C	0,08	131,30	65,65
	2A	0,14	215,27	107,64
	2B	0,13	213,14	106,57
	2C	0,23	370,30	185,15
	2D	0,10	155,02	77,51
2E	0,13	207,75	103,87	
Meads 2008	Analiza podstawowa	0,46	731,72	365,86
	Analiza wrażliwości			
	1A	0,45	714,86	357,43
	1B	0,48	757,00	378,50
	1C	0,42	664,29	332,15
	2A	0,48	769,14	384,57
	2B	0,49	784,77	392,38
	2C	0,83	1323,01	661,50
	2D	0,40	631,37	315,69
2E	0,43	684,10	342,05	

*wartości zakreślono

Po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w analizie podstawowej nie jest większy od ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, równego trzykrotności PKB (aktualnie 111 381 PLN), wynosi:

- 198,73 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- 99,37 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

Po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w analizie podstawowej nie jest większy od ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, równego trzykrotności PKB (aktualnie 111 381 PLN), wynosi:

- 731,72 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- 365,86 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

5.5.4.3. Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W związku z faktem, że nie odnaleziono dowodów naukowych nowszych niż badania rejestracyjne, a koszt refundacji sildenafilu dla płatnika publicznego nie ulegnie zmianie w stosunku do obecnie ponoszonego kosztu refundacji w populacji chorych z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera, która jest leczona w ramach aktualnie obowiązującego PL, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

5.5.4.4. Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera - monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafilem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z zespołem Eisenmengera, Agencja przeprowadziła ocenę kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji.

Cel analizy

Ocena kosztów stosowania syldenafilu (Revatio, Pfizer) w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera.

Technika analityczna

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych przez analityków AOTM odnaleziono m.in. przegląd sytematyczny Said 2013 oraz wielośrodkowe prospektywne badanie bez zaślepienia Zhang 2011. Autorzy obu publikacji stwierdzają zgodnie, że poprawa w wynikach dystansu 6-minutowego marszu (6MWD) po 12-miesięcznej terapii syldenafilem jest zbliżona do poprawy uzyskanej w badaniu BREATHE-5 dla bozentanu. Wobec wniosków autorów publikacji, przyjęto założenie o porównywalności syldenafilu i bozentanu, wykonując analizę minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

W ramach analizy AOTM porównywano syldenafil i bozentan.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

W analizie nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów z uwagi na fakt, że horyzont analizy nie przekracza 1 roku.

Koszty

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu i podania leków oraz kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące.

Model

Do przeprowadzenia analizy wykorzystano model wnioskodawcy, który został zaktualizowany i dostosowany do specyfiki analizy dla tej populacji.

Efekty zdrowotne

Prawdopodobieństwo zmiany poszczególnych klas czynnościowych wg WHO przyjęto na podstawie publikacji Zhang 2011, w której podano procentowo udział pacjentów w poszczególnych klasach czynnościowych wg WHO na początku badania, jak i po 12 miesiącach leczenia syldenafilem. Po przeliczeniu względem liczby pacjentów otrzymano procent pacjentów, u których stwierdzono zmianę klasy czynnościowej wg WHO. Przyjęto upraszczające założenie, że żaden z pacjentów nie uzyskał poprawy większej niż o jedną klasę, co jest ograniczeniem analizy.

Tabela 111 Prawdopodobieństwo zmiany poszczególnych klas czynnościowych wg WHO – obliczenia własne Agencji

Badanie	Zmiana klasy czynnościowej wg WHO			
	II->I	III->II	IV->III	II->III
Zhang 2011	8%	37%	7%	0%

Wnioskowanie o skuteczności terapii oparte na danych pochodzących z badania o niskim poziomie wiarygodności (brak innych danych) należy uznać za ograniczenie analizy.

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji Keogh 2007 i Meads 2008, które dotyczyły populacji pacjentów dorosłych oraz prezentowały wartości użyteczności stanów zdrowia dla

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

wszystkich klas czynnościowych. Mimo, że publikacje przedstawiały dane dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym stosujących bozentan, zgodnie z założeniem porównywalności terapii SIL i BOS analitycy Agencji dopuścili możliwość ich wykorzystania. Wobec powyższego, zysk QALY wynikający ze stosowania terapii SIL i BOS, w zależności od źródła danych, wynosi 0,04 QALY (Keogh 2007) lub 0,13 QALY (Meads 2008).

Koszty

Pod kątem udziału w rynku, przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Revatio w postaci tabletek. Koszty leku Revatio w postaci tabletek przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Koszty bozentanu zaktualizowano zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 22 sierpnia 2014, przy czym ograniczenie analizy stanowi brak informacji o stosowaniu RSS dla komparatora w ramach obowiązującego programu lekowego. W analizie podstawowej dawkę dobową syldenafilu przyjęto zgodnie z ChPL (20 mg 3 razy na dobę), natomiast bozentanu – zgodnie z obowiązującym programem lekowym.

W modelu nie dokonywano zmian w zakresie kosztów podania leków oszacowanych przez wnioskodawcę, ponieważ mimo zmiany dawki nie uległa zmianie liczba wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku przypadająca na jednego pacjenta. Zmieniono natomiast koszt monitorowania leczenia w programie lekowym, który dla pacjentów dorosłych zgodnie Załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r. wynosi 5 616 PLN (wartość punktowa świadczenia = 108 pkt, wycena punktu = 52 PLN).

WYNIKI ANALIZY

Analiza podstawowa

Roczny koszt terapii syldenafilem w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)” z perspektywy płatnika publicznego w populacji dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera oszacowano na 32 820 PLN, natomiast bozentanu na 70 603 PLN. Oszacowany koszt monoterapii syldenafilem jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o 37 783 PLN.

Tabela 112 Roczny koszt terapii 1 chorego w programie lekowym z uwzględnieniem kosztów zakupu leków, podania leków i monitorowania leczenia. Analiza podstawowa – obliczenia własne Agencji

Koszty / Interwencje	SIL (w PLN)	BOS (w PLN)	Różnica SIL vs BOS (w PLN)
Roczny koszt terapii w PL (1 pacjent)	32 820	70 603	-37 783

Iloraz kosztu stosowania syldenafilu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (CUR) wynosi około 206,5 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007 i około 63,6 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.

Iloraz kosztu stosowania bozentanu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (CUR) wyniósł około 444,3 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007 i około 136,8 tys. PLN/QALY po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.

Tabela 113 Iloraz kosztu i wyników zdrowotnych stosowania syldenafilu i bozentanu. Analiza podstawowa – obliczenia własne Agencji

Badanie	Zysk QALY*	SIL	BOS
		CUR (PLN/QALY)	CUR (PLN/QALY)
Keogh 2007	0,04	206 524	444 275
Meads 2008	0,13	63 594	136 803

* dane zaokrąglone.

Wyniki analizy należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę ograniczenia zidentyfikowane w opisie modelu.

Analiza wrażliwości

Wobec przyjętych do analizy podstawowej założeń i braku innych danych, które mogłyby zostać uwzględnione, nie było możliwe przeprowadzenie analizy wrażliwości.

Analiza progowa

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Zgodnie z obliczeniami, cena zbytu netto Revatio dla postaci tabletki, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero, wynosi 4 616,60 PLN i jest wyższa od zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

5.5.4.5. Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO - monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafilem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z II klasą czynnościową (FC) wg WHO, Agencja przeprowadziła ocenę opłacalności stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji chorych.

Cel analizy

Ocena kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii u pacjentów dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO w momencie rozpoczęcia leczenia.

Technika analityczna

Dla porównania syldenafilu względem placebo (brak aktualnie refundowanego komparatora) wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost utility analysis*).

Porównywane interwencje

W ramach analizy AOTM porównywano syldenafil i placebo, z uwagi na fakt, że obecnie w tej populacji nie jest refundowana żadna inna technologia medyczna.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy równy 25 lat.

Dyskontowanie

W analizie zastosowano dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu i podania SIL oraz kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

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. Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem syldenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa syldenafilem była więc dobrze tolerowana przez pacjentów. Wobec powyższego przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące

Koszty po stronie placebo przyjęto jako równe zero.

Model

Do przeprowadzenia analizy wykorzystano model wnioskodawcy, który został zaktualizowany i dostosowany do specyfiki analizy dla tej populacji.

W obliczeniach ICUR uwzględniono jedynie koszty i efekty różniące, tj.:

- koszty leczenia sildenafiliem w okresie przebywania w stanie FC II wg WHO (zgodnie z opisem programu, chorzy kontynuują leczenie I linii co najmniej do progresji do FC III);
- efekt netto sildenafilu w postaci zyskanych QALY wynikający z opóźnienia progresji do FC III, tj. uzyskany w dodatkowym (względem PBO) okresie przebywania w stanie FC II;
- założono tym samym, że koszty i efekty w porównywanych ramionach po progresji do stanu FC III nie będą różniące (chorzy mają zbliżone opcje terapeutyczne w obecnym programie).

Efekty zdrowotne

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wykonano obliczenia dla prawdopodobieństwa zmiany klasy czynnościowej (FC) wg WHO z II na III. Ze względu na brak danych długookresowych, założono stałe w czasie prawdopodobieństwo progresji FC II do FC III. Ze względu na małą liczbę zdarzeń w podgrupie FC II ($n_{sil}=0$, $n_{pbo}=1$), iloraz szans (OR) progresji dla SIL vs PBO obliczono na podstawie danych z badania SUPER-1 dla pogorszenia ogółem ze stanów FC II i FC III (dane przedstawione w raporcie EMA 2009). Następnie obliczono prawdopodobieństwo pogorszenia się klasy czynnościowej dla placebo i syldenafilu.

Tabela 114 Zmiana klasy czynnościowej WHO w badaniu SUPER-1 – opracowanie AOTM

badanie SUPER-1	SIL 20 mg 3x/doba		PBO		SIL 20 vs PBO
	n	N	n	N	OR dla 12 tyg. - ogółem
pogorszenie z FC II -> FC III	0	24	1	32	0,32
pogorszenie z FC III -> FC IV	2	40	5	34	
Razem	2	64	6	66	

Tabela 115 Prawdopodobieństwo pogorszenia stanu FC – opracowanie AOTM

Interwencja	p (12 tyg)	p (1 rok)
Placebo	0,127*	0,446
Syldenafil	0,045**	0,181

*Dane z publikacji Chen 2009

**Obliczenia AOTM na podstawie danych z publikacji Chen 2009

Użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji Chen 2009 w której przedstawiono wartości użyteczności dla II klasy czynnościowej wg WHO na podstawie badań: Keogh 2007, Meads 2008 oraz Kirsch 2000 (dla wariantu Time-Trade-Off (TTO) równego 2 lata i TTO równego 10 lat).

Dokonano symulacji rozkładu pacjentów. Założono, że w stanie FC II umieralność jest na poziomie populacji ogólnej (założenie jak w analizie Chen 2009). Z uwagi na wyjściową charakterystykę pacjentów w badaniu SUPER-1 (75% kobiet, wiek 49 lat), uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu dla kobiet od 49 lat na podstawie danych GUS (Tablica trwania życia 2013 - kobiety). Na podstawie rozkładu pacjentów w horyzoncie analizy obliczono średnią liczbę lat w stanie II klasy czynnościowej wg WHO dla każdej z interwencji. Efekt zdrowotny zdyskontowano.

Tabela 116 Liczba lat w stanie II klasy czynnościowej wg WHO (z korektą połowy cyklu) – opracowanie AOTM

Interwencja	Średnia liczba lat	
	bez dyskontowania	z dyskontowaniem 3,5%
Sildenafil	4,87	4,19
Placebo	1,73	1,64
Różnica (SIL vs PBO)	3,14	2,55

Koszty

Pod kątem udziału w rynku, przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Revatio w postaci tabletek. Dawkę dobową syldenafilu przyjęto na poziomie 60 mg (20mg 3 razy na dobę), zgodnie z ChPL. Koszty leku Revatio w postaci tabletek przyjęto zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. W modelu nie dokonywano zmian w zakresie kosztów podania leków oszacowanych przez wnioskodawcę, ponieważ mimo zmiany dawki nie uległa zmianie liczba wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku przypadająca na jednego pacjenta. Zmieniono natomiast koszt monitorowania leczenia w programie lekowym, który dla pacjentów dorosłych zgodnie z Załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r. wynosi 5 616 PLN (wartość punktowa świadczenia = 108 pkt, wycena punktu = 52 PLN). Koszty terapii zdyskontowano.

WYNIKI ANALIZY

Analiza podstawowa

Roczny koszt terapii syldenafilem w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)” z perspektywy płatnika publicznego w populacji dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO oszacowano na 130 010 PLN.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Dodatkowy efekt zdrowotny stosowania syldenafilu względem placebo, wynikający z opóźnienia progresji z II do III klasy czynnościowej wg WHO, wyrażony w latach skorygowanych o jakość w zależności od przyjętego źródła danych dla użyteczności stanu zdrowia wynosi od 1,71 (Keogh 2007) do 1,99 (Kirsch 2000 - 2 letnie TTO).

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), w zależności od przyjętej użyteczności stanu zdrowia, wynosi od min. równego około 65,2 tys. PLN/QALY (Kirsch 2000 - 2 letnie TTO) do max. równego około 76,1 tys. PLN/QALY (Keogh 2007).

Tabela 117 Wyniki analizy podstawowej – opracowanie AOTM

Parametr / Badanie	Wartość			
	Keogh 2007	Meads 2008	Kirsch 2000 (2y TTO)	Kirsch 2000 (10y TTO)
Użyteczność stanu zdrowia	0,67	0,71	0,78	0,77
Dodatkowy koszt leczenia SIL w stanie FC II (w PLN)	130 010			
Zysk QALY (SIL vs PBO)	1,71	1,81	1,99	1,95
ICUR (zł/QALY)	76 092	71 805	65 194	66 643

Na podstawie wyników analizy można wnioskować, że w populacji pacjentów dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO terapia syldenafilem w porównaniu z placebo jest efektywna kosztowo, tj wartość ICUR nie przekracza ustawowego progu efektywności kosztowej dla technologii medycznych.

Analiza progowa

Zgodnie z obliczeniami, ceny progowe dla Revatio w postaci tabletek, niezależnie od przyjętej wartości użyteczności stanu zdrowia, są wyższe od zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

Przy wartości ICUR dla porównania SIL vs PBO oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio w postaci tabletek wynosi:

- 2 982,46 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007.
- 3 190,19 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.
- 3 564,12 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kirsch 2000 (2-letnie TTO).
- 3 475,83 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kirsch 2000 (10-letnie TTO).

Tabela 118 Wyniki analizy progowej - opracowanie AOTM

Parametr / Badanie	Wartość			
	Keogh 2007	Meads 2008	Kirsch 2000 (2y TTO)	Kirsch 2000 (10y TTO)
Cena progowa SIL w tabletkach (w PLN/opak.)	2 982,46	3 190,19	3 564,12	3 475,83

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości dokonano alternatywnego oszacowania dla porównania SIL vs PBO, z zastosowaniem analizy kosztów efektywności (CEA, ang. *cost effectiveness analysis*). Przyjęto 3 letni horyzont czasowy, zgodny z badaniem SUPER-1, SUPER-2. W analizie zastosowano dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Analizę przeprowadzono w 3 wariantach w zależności od przyjętego dawkowania.

Za miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia (LYG) w wyniku zastąpienia braku leczenia terapią syldenafilem w ramach programu lekowego. W tym celu wykorzystano dane dotyczące 1-, 2- i 3-letniego przeżycia z badania SUPER-1 i SUPER-2 dla syldenafilu, a także dane obserwacyjne dla populacji pacjentów nieleczonych z publikacji McLaughlin 2002. Konieczne było wykorzystanie danych obserwacyjnych z uwagi na fakt, że w badaniach SUPER-1 i SUPER-2 placebo było podawane jedynie przez krótki okres czasu (3 mies.), natomiast przez większą część analizowanego okresu pacjenci otrzymywali lek w większej bądź mniejszej dawce.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 119 Dane dotyczące przeżycia w poszczególnych grupach chorych (SUPER-1, SUPER-2) i danych obserwacyjnych (McLaughlin 2002) - opracowanie AOTM

Grupa	1 rok	2 lata	3 lata
Prawdziwe placebo (dane historyczne)	59%	53%*	46%
Placebo - randomizacja badania SUPER 1	86%	81%	68%
Sildenafil dawka 20mg – zgodna z ChPL	96%	91%	84%
Sildenafil dawka 40mg	100%	95%	84%
Sildenafil dawka 80mg	93%	86%	78%

*dane uśrednione

Ponieważ powyższe dane nie dotyczyły bezpośrednio II klasy czynnościowej WHO, konieczne było ich przeskalowanie. Przeskalowania dokonano w oparciu o założenie, że przeżycie w II klasie czynnościowej wg WHO jest o 102% wyższe niż w populacji ogólnej grup z II i III FC wg WHO.

Tabela 120 Stosunek przeżycia w II FC do populacji ogólnej (FC II i III) na podstawie badania SUPER-1 - opracowanie AOTM

Przeżycie	1 rok	2 lata	3 lata	Średnie przeżycie
Ogółem, cała populacja (FC II i III)	96%	91%	82%	90%
II FC wg WHO	99%	91%	84%	91%
Stosunek przeżycia w II FC do populacji ogólnej (FC II i III)				102%

Przeprowadzono oszacowania długości życia (LY) przy stosowaniu każdej z interwencji i oszacowania zyskanych lat życia w porównaniu do placebo (LYG). Efekty zdrowotne zdyskontowano. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 121 Oszacowanie zyskanych lat życia dla porównania SIL vs PBO po dyskontowaniu - opracowanie AOTM

Grupa	LY	LYG (vs PBO z badania SUPER-1)	LYG (vs PBO z danych obserwacyjnych)
Prawdziwe placebo (dane historyczne)	1,79	-0,64	-
Placebo - randomizacja badania SUPER 1	2,43	-	0,64
Sildenafil dawka 20mg – zgodna z ChPL	2,70	0,27	0,90
Sildenafil dawka 40mg	2,76	0,33	0,96
Sildenafil dawka 80mg	2,59	0,16	0,80

Założenia dotyczące kosztów interwencji przyjęto zgodnie z założeniami analizy podstawowej dla tej populacji chorych, z zastrzeżeniem rozszerzenia wariantów dawkowania zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu SUPER-1, skutkującym zmianami liczby wizyt ambulatoryjnych (SIL w dawce 40mg 3x na dobę – 24 wizyty i w dawce 80mg 3x na dobę – 49 wizyt) i tym samym zmianą kosztu podania leku. Koszty terapii w ramach programu lekowego zdyskontowano.

Wyniki

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, dla dawkowania SIL zgodnego z CHPL, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla porównania SIL vs PBO wynosi około 135,5 tys PLN/LYG przy uwzględnieniu danych dla placebo z badania SUPER-1 i około 40 tys. PLN/LYG przy uwzględnieniu dla placebo danych obserwacyjnych.

Tabela 122 Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER) dla porównania SIL vs PBO - opracowanie AOTM

Parametr	SIL vs PBO	SIL vs PBO
	(dane z badania SUPER-1)	(dane obserwacyjne)
Dawka dobową SIL 60mg (20mg x 3) – zgodna z ChPL		

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Parametr	SIL vs PBO	SIL vs PBO
	(dane z badania SUPER-1)	(dane obserwacyjne)
Koszty roczne terapii SIL (PLN)	36 184,19	
LYG	0,27	0,90
ICER (PLN/LYG)	135 528,21	40 053,86
Dawka dobową SIL 120mg (40mg x 3)		
Koszty roczne terapii SIL (PLN)	66 176,74	
LYG	0,33	0,96
ICER (PLN/LYG)	202 707,65	68 728,93
Dawka dobową SIL 240mg (80mg x 3)		
Koszty roczne terapii SIL (PLN)	126 276,50	
LYG	0,16	0,80
ICER (PLN/LYG)	777 746,74	158 089,91

5.5.4.6. Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Na etapie procedowania wniosku refundacyjnego rozszerzono panel opcji terapeutycznych dostępnych w ramach terapii skojarzonej u pacjentów dorosłych. Usunięto zapis o możliwości zastosowania schematu syldenafil + iloprost i umieszczono w jego miejsce zapisu dopuszczający „leczenie sildenafiliem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP”.

Wobec powyższego Agencja wykonała analizę kliniczną dla tej populacji, w ramach której nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających wnioskować o skuteczności terapii skojarzonej z sildenafiliem w dawce 20 mg 3x dziennie w porównaniu do jakiegokolwiek opcji terapeutycznej.

Wobec powyższego niemożliwe było wykonanie analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania syldenafilu (Revatio, Pfizer) w terapii skojarzonej u pacjentów dorosłych z TNP w ramach uzgodnionego programu lekowego.

5.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP - monoterapia

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem (Tracleer®, Actelion).

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w ramach której porównał syldenafil (technologia wnioskowana) z bozentanem (technologia alternatywna). Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy, wobec czego nie dyskutowano efektów zdrowotnych i kosztów.

Wnioskodawca uwzględnił koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Wnioskodawca dokonał założenia na podstawie pozyskanych opinii ekspertów klinicznych, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Roczny koszt stosowania syldenafilu z perspektywy płatnika publicznego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym oszacowano na [redacted], natomiast bozentanu na [redacted]. Oszacowany koszt monoterapii syldenafilem jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o [redacted].

Koszty związane ze stosowaniem syldenafilu są niższe niż koszty bozentanu niezależnie od przyjętego wariantu analizy, wobec czego cena zbytu netto Revatio, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero, dla postaci tabletki musiałaby być 3,6-krotnie (2,5-5,0) wyższa od wnioskowanej, natomiast dla postaci proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 2,9-krotnie (2,0-4,0).

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Największy wpływ na oszacowania miał odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała, który bezpośrednio wpływał na wielkość dawki dobowej leków.

Wobec wprowadzenia na wykaz leków refundowanych nowych produktów leczniczych zawierających bozentan i zmianą wysokości limitu finansowania, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Przy uwzględnieniu założeń wnioskodawcy, w analizie podstawowej roczny koszt zakupu leku zawierającego bozentan dla 1 chorego wyniesie 41 383 PLN, zaś łączny koszt rocznej terapii wyniesie 43 151 PLN. Oszacowany roczny koszt monoterapii syldenafilem z perspektywy płatnika publicznego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o 16 058 PLN. Uwzględnienie zmiany ceny bozentanu nie zmienia wnioskowania z analizy – syldenafil pozostaje technologią tańszą od komparatora.

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Ponieważ uzgodniony projekt programu lekowego obejmuje także stosowanie syldenafilu w terapii skojarzonej w populacji pediatrycznej, zaś wnioskodawca nie przedstawił w swoich analizach oszacowań dla terapii skojarzonej, Agencja przeprowadziła ocenę kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w terapii skojarzonej w leczeniu populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP.

W ramach analizy AOTM porównywano syldenafil w terapii dodanej do bozentanu z monoterapią bozentanem, z uwagi na fakt, że ta technologia alternatywna jest aktualnie refundowana w populacji pediatrycznej i odnalezione badanie porównujące ten schemat terapii (Douwes 2014). Analizę kosztów-żyteczności przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną. W analizie przyjęto horyzont czasowy zgodny z maksymalnym okresem follow-up w badaniu Douwes 2014, który był równy 21 miesięcy (dla n=6), przy czym nie zastosowano dyskontowania z uwagi na bardzo krótki horyzont czasowy i mały wpływ dyskontowania na wyniki. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu i podania leków oraz kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), w zależności od przyjętej użyteczności stanu zdrowia, wynosi w analizie podstawowej od około 292,2 tys. PLN/QALY (Meade 2008) do około 916,9 tys. PLN/QALY (Keogh 2007) i przekracza wysokość progu opłacalności ustalonego ustawowo dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego aktualnie 111 381 PLN.

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej, technologia pozostaje nieefektywna kosztowo.

Po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w analizie podstawowej nie jest większy od ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, równego trzykrotności PKB (aktualnie 111 381 PLN), wynosi:

- 198,73 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- 99,37 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

Po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w analizie podstawowej nie jest większy od ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, równego trzykrotności PKB (aktualnie 111 381 PLN), wynosi:

- 731,72 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- 365,86 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W związku z faktem, że nie odnaleziono dowodów naukowych nowszych niż badania rejestracyjne, a koszt refundacji syldenafilu dla płatnika publicznego nie ulegnie zmianie w stosunku do obecnie ponoszonego kosztu refundacji w populacji chorych z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera, która jest leczona w ramach aktualnie obowiązującego PL, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafitem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z zespołem Eisenmengera, Agencja przeprowadziła ocenę kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji.

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych przez analityków AOTM odnaleziono przegląd sytematyczny Said 2013 oraz wielośrodkowe prospektywne badanie bez zaślepienia Zhang 2011. Autorzy obu publikacji stwierdzają zgodnie, że poprawa w wynikach dystansu 6-minutowego marszu (6MWD) po 12-miesięcznej terapii syldenafitem jest zbliżona do poprawy uzyskanej w badaniu BREATHE-5 dla bozentanu. Wobec wniosków autorów publikacji, przyjęto założenie o porównywalności syldenafilu i bozentanu, wykonując analizę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy, wobec czego nie dyskutowano efektów zdrowotnych i kosztów. Uwzględniono koszty zakupu i podania leków oraz koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące.

Roczny koszt terapii syldenafitem w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)” z perspektywy płatnika publicznego w populacji dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera oszacowano na 32 820 PLN, natomiast bozentanu na 70 603 PLN. Oszacowany koszt monoterapii syldenafitem jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o 37 783 PLN.

Wobec założeń przyjętych do analizy podstawowej i braku innych danych, nie było możliwe przeprowadzenie analizy wrażliwości.

Zgodnie z obliczeniami, cena zbytu netto Revatio dla postaci tabletki, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero, wynosi 4 616,60 PLN i jest wyższa od zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafitem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z II klasą czynnościową (FC) wg WHO, Agencja przeprowadziła ocenę opłacalności stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji chorych.

W ramach analizy AOTM porównywano syldenafil i placebo, z uwagi na fakt, że obecnie w tej populacji nie jest refundowana żadna inna technologia medyczna. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną, wykonując analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost utility analysis), do której przyjęto dożywotni horyzont czasowy równy 25 lat. Zastosowano dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Uwzględniono koszty zakupu i podania SIL oraz koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. 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. Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem syldenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa syldenafitem była więc dobrze tolerowana przez pacjentów. Wobec powyższego przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące. Koszty po stronie placebo przyjęto jako równe zero.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), w zależności od przyjętej użyteczności stanu zdrowia, wynosi od min. równego około 65,2 tys. PLN/QALY (Kirsch 2000 - 2 letnie TTO) do max. równego około 76,1 tys. PLN/QALY (Keogh 2007).

Na podstawie wyników analizy można wnioskować, że w populacji pacjentów dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO terapia syldenafitem w porównaniu z placebo jest efektywna kosztowo, tj wartość ICUR nie przekracza ustawowego progu efektywności kosztowej dla technologii medycznych.

Przy wartości ICUR dla porównania SIL vs PBO oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio w postaci tabletek wynosi:

- 2 982,46 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

- 3 190,19 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.
- 3 564,12 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kirsch 2000 (2-letnie TTO).
- 3 475,83 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kirsch 2000 (10-letnie TTO).

W ramach analizy wrażliwości dokonano alternatywnego oszacowania dla porównania SIL vs PBO, z zastosowaniem analizy kosztów efektywności (CEA, ang. *cost effectiveness analysis*). Przyjęto 3 letni horyzont czasowy, zgodny z badaniem SUPER-1, SUPER-2. W analizie zastosowano dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Analizę przeprowadzono w 3 wariantach w zależności od przyjętego dawkowania.

Za miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia (LYG) w wyniku zastąpienia braku leczenia terapią syldenafilem w ramach programu lekowego. W tym celu wykorzystano dane dotyczące 1-, 2- i 3-letniego przeżycia z badania SUPER-1 i SUPER-2 dla syldenafilu, a także dane obserwacyjne dla populacji pacjentów nieleczonych z publikacji McLaughlin 2002.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, dla dawkowania SIL zgodnego z CHPL, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla porównania SIL vs PBO wynosi około 135,5 tys PLN/LYG przy uwzględnieniu danych dla placebo z badania SUPER-1 i około 40 tys. PLN/LYG przy uwzględnieniu dla placebo danych obserwacyjnych.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Na etapie procedowania wniosku refundacyjnego rozszerzono panel opcji terapeutycznych dostępnych w ramach terapii skojarzonej u pacjentów dorosłych. Usunięto zapis o możliwości zastosowania schematu syldenafil + iloprost i umieszczono w jego miejsce zapisu dopuszczający „leczenie sildenafiliem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP”.

Agencja wykonała analizę kliniczną dla tej populacji, w ramach której nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających wnioskować o skuteczności terapii skojarzonej z sildenafiliem w dawce 20 mg 3x dziennie w porównaniu do jakiegokolwiek opcji terapeutycznej.

Wobec powyższego niemożliwe było wykonanie analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w terapii skojarzonej u pacjentów dorosłych z TNP w ramach uzgodnionego programu lekowego.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana została oszacowana na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego oraz opinii eksperta klinicznego.

W analizach wnioskodawcy przyjęto założenie, zgodne z opinią ekspertów, że żaden pacjent leczony obecnie bozentanem w ramach programu lekowego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) nie zmieni dotychczasowej terapii na leczenie syldenafilem (w przypadku braku skuteczności bozentanu wprowadzana jest terapia skojarzona). Założono więc brak przejmowania rynku bozentanu przez syldenafil. Na podstawie opinii ekspertów oraz w związku z faktem, że sildenafil jest tańszy od bozentanu przyjęto założenie, że wszyscy nowi pacjenci kwalifikujący się do programu będą otrzymywać sildenafil.

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji została oszacowana na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego na ekspertach klinicznych.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji sildenafilu u wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego – pacjenci leczeni tylko bozentanem
- scenariusz nowy, w którym założono finansowanie sildenafilu u wnioskowanej populacji w ramach programu lekowego – pacjenci leczeni bozentanem lub sildenafilem

Koszty

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z tego względu uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne. Kategorie kosztów uwzględnionych w analizie należą do kosztów różniących. Z uwagi, iż analizowana technologia medyczna będzie stosowana w ramach programu lekowego w analizie nie zaprezentowano perspektywy świadczeniobiorcy, który nie będzie ponosił odpłatności.

Uwzględniono koszty nabycia oraz podaniu substancji czynnych oraz koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

Koszt podania leków wnioskodawca oszacował na podstawie założenia, że syldenafil i bozentan są podawane w warunkach ambulatoryjnych. Koszt procedury w całej analizie wpływu na budżet wnioskodawcy został oszacowany w oparciu o wycenę punktową procedur NFZ oraz wartość jednego punktu rozliczeniowego na poziomie 52 PLN na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 r.

Tabela 123 koszt podania leków w warunkach ambulatoryjnych

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00

Wnioskodawca przyjął założenie, że na 1 wizycie wydawane jest jedno opakowanie leku. Liczba wizyt w ciągu jednego roku zależała w takim przypadku od dawkowania oraz podziału rynku pomiędzy syldenafilem w tabletkach oraz proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej.

Koszt monitorowania leczenia wnioskodawca oparł na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia dzieci z nadciśnieniem płucnym.

Tabela 124 Koszt monitorowania leczenia u dzieci

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego - dzieci	5.08.08.0000039	18	52,00	936,00

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących bezpieczeństwo syldenafilu i bozentanu, wnioskodawca przyjął założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Wnioskowanie to było zgodne z uzyskanymi opiniami ekspertów klinicznych.

W oparciu o dane z badania ankietowego, przeprowadzonego w 3 ośrodkach, w których realizowana jest część B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” przyjęto założenia dotyczące:

- udziału w rynku poszczególnych opakowań syldenafilu
- odsetka chorych znajdujących się w poszczególnych przedziałach masy ciała

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

- kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne

Dawkowanie syldenafilu przyjęto zgodnie z ChPL. Natomiast dawkowanie bozentanu zgodnie z obowiązującym programem lekowym (jedynie w związku z brakiem informacji na temat dawkowania u chorych z masą ciała poniżej 20 kg, przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL).

Tabela 125 Schemat dawkowania syldenafilu i bozentanu przyjęty w analizie wpływu na budżet

Parametr	Przedziały masy ciała pacjentów		
	< 20 kg	20-40 kg	> 40 kg
dawka dobową SIL, mg	30	60	60
dawka dobową BOS, mg	64 mg	62,5 (pierwsze 4 tyg.), 125	125 (pierwsze 4 tyg.), 250

Koszt bozentanu przyjęto na podstawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

Tabela 126 Produkty lecznicze zawierające w swoim składzie bozentan na podstawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Tracleer , tabl. powł., 0,125 g	56 tabl. (blis.)	9828	10319,4	10319,4	bezpłatne

Wnioskowana cena zbytu netto leku Revatio, tabl. powł. 20 mg, 90 tabl. przyjęto zgodnie z aktualnym na dzień złożenia wniosku wykazem leków refundowanych.

Natomiast wnioskowana cena zbytu netto leku Revatio, proszek do sporz. zaw. doustnej, 10 mg/ml, 112 ml skalkulowano w ten sposób, aby koszt DDD był równy dla obu postaci leku.

Tabela 127 Wnioskowane ceny dla produktu Revatio (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) oraz Revatio (tabletki powlekane).

Preparat	Zawartość opak.	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Revatio, tabl. powł., 20 mg, 90 tabl.					
Revatio, proszek do sporz. zaw. doustnej, 10 mg/ml, 112 ml					

W związku z założeniem finansowania produktu leczniczego Revatio w ramach programu lekowego, świadczeniobiorca nie będzie ponosił kosztu substancji czynnej.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Revatio ze środków publicznych w nowym wskazaniu refundacyjnym zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP dla dostępnych prezentacji doustnych leku:

- tabletki powlekane, 20 mg, 90 tabl. – dotychczas refundowane w ramach programu lekowego w populacji dorosłych z TNP;
- proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml – dotychczas nierefundowany.

Dotychczas nierefundowana postać preparatu Revatio (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml) miałaby zostać włączona do istniejącej grupy limitowej 1076.0, *Sildenafilum*, w ramach której lek aktualnie finansowany jest w postaci tabletek powlekanych (zgodnie z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku).

Ograniczenia według wnioskodawcy

- *Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, jak również kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Ze względu na brak możliwości określenia różnic pomiędzy syldenafilem i bozentanem w analizowanej populacji*

chorych w oparciu o dane kliniczne uznano, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych, co jest zgodne z opinią ekspertów.

- *Dobowe zużycie leków założono na jednakowym poziomie jak w analizie ekonomicznej, tj. zgodnie z ChPL oraz zapisami programu lekowego. Schematy dawkowania obu leków zależne są od masy ciała pacjenta.*
 - *Zgodnie z ChPL sildenafilu „po rozpuszczeniu butelka zawiera 112 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml przeznaczone jest do dawkowania i podawania”, 2 w związku z czym przyjęto założenie, zgodnie z którym chory zużyje 90 ml, tj. 900 mg sildenafilu z każdego opakowania zawierającego proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.*
 - *Przyjęto założenie upraszczające, że chorzy będą kontynuować terapię w całym okresie analizy. Nie uwzględniono możliwości zmiany dotychczasowej terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.*
 - *W oszacowaniu populacji chorych, udziału w rynku poszczególnych opakowań sildenafilu, odsetka chorych w poszczególnych przedziałach masy ciała, a także kosztów różniących analizowane opcje terapeutyczne wykorzystano uśrednione wyniki 3 ankiet wypełnionych przez 4 ekspertów pochodzących z wiodących ośrodków w kraju w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży. Określenie parametrów i ich wartości oraz przyjęcie założeń w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród doświadczonych ekspertów klinicznych wskazuje na wysoką wiarygodność danych, szczególnie w przypadku bardzo wąskiej populacji chorych (choroba sieroca), gdzie wiedza ekspercka stanowi główne źródło informacji.*
 - *Zgodnie z opinią ekspertów żaden pacjent leczony bozentanem w ramach programu lekowego nie przejdzie na leczenie sildenafiliem (w przypadku braku skuteczności bozentanu wprowadzana jest terapia skojarzona), w związku z czym założono brak przejmowania rynku bozentanu przez sildenafil. Mając na uwadze istotnie niższą cenę sildenafilu w porównaniu do bozentanu oraz opinię ekspertów przyjęto, że wszyscy nowi chorzy, z wyjątkiem pacjentów z zespołem Eisenmengera (28% pacjentów), będą leczeni sildenafiliem. Przyjęto, że z programu rocznie zostanie wyłączonych 10 chorych (np. z powodu ciężkiego zaburzenia czynności wątroby, wzrostu aktywności AspAT lub AlAT, konieczności stosowania leków przeciwwirusowych/przeciwwgrzybiczych), z czego w I roku będą to wyłącznie chorzy stosujący terapię bozentanem, natomiast w II roku – proporcjonalnie chorzy stosujący terapię sildenafiliem i bozentanem.*
- Cenę proszku do sporządzania zawiesiny doustnej skalkulowano tak, aby koszt za DDD był równy dla obu postaci leku (cena hurtowa brutto: _____)**
- *Koszty podania leków i monitorowania leczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r. Przyjęto, że na 1 wizycie ambulatoryjnej wydawane jest 1 opakowanie sildenafilu lub bozentanu.*
 - *W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są udział w rynku poszczególnych opakowań sildenafilu, odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała oraz odsetek pacjentów z zespołem Eisenmengera, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.*

6.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 128. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Ostateczny kształt programu lekowego (rozumiany zgodnie ze stanowiskiem MZ jako ostateczny kształt wniosku), poza monoterapią sildenafiliem w populacji pediatrycznej, ocenianą w przedłożonej BIA, obejmuje także terapię skojarzoną w tej populacji, a także monoterapię sildenafiliem i terapię skojarzoną u pacjentów dorosłych, dla których Wnioskodawca nie oszacował liczebności.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w	TAK/NIE	W analizie przyjęto założenie (zgodne z opinią ekspertów),

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
analizowanym rynku?		
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/NIE	Przedłożona BIA dotyczy stosowania syldenafilu w monoterapii w populacji pediatrycznej, brak informacji dotyczących leków stosowanych w pozostałych wskazaniach.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Przedłożona BIA dotyczy stosowania syldenafilu w monoterapii w populacji pediatrycznej, brak informacji o ewentualnych zmianach jakie nastąpiłyby po zgodzie na refundację w pozostałej populacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	W ramach przedłożonej BIA dotyczącej stosowania syldenafilu w monoterapii w populacji pediatrycznej, Agencja nie zidentyfikowała błędnych założeń. Jednakże ze względu na analizę dotyczących pozostałych wskazań, parametr ten nie mógł być w całości zweryfikowany.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/NIE	Przedłożona BIA dotyczy stosowania syldenafilu w monoterapii w populacji pediatrycznej, brak informacji o aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku w pozostałej populacji. W analizie wnioskodawcy pominięty został fakt, iż we wnioskowanej populacji są stosowane generyczne postacie syldenafilu w które zaopatrują się pacjenci we własnym zakresie.
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 refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
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	Ostateczny kształt programu lekowego (rozumiany zgodnie ze stanowiskiem MZ jako ostateczny kształt wniosku), poza monoterapią syldenafilem w populacji pediatrycznej, ocenianą w przedłożonej BIA, obejmuje także populację dla których nie przedstawiono analiz.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 129 Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	393 chorych rocznie
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	107

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)		sc. najbardziej prawdopodobny	sc. minimalny	sc. maksymalny
	1 rok	23	14	27
	2 rok	43	26	95

*według opinii eksperta klinicznego około 50% dzieci z rozpoznaniem TNP jest leczonych generycznym sildenafiliem

Tabela 130 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, w PLN

Koszty refundacji	1 rok*	2 rok**
Bozentan	6 734 862	7 913 462
Sildenafil	0	0
Koszt podania leków	66 560	78 208
Koszty monitorowania	74 880	87 984
RAZEM	6 876 302	8 079 654

W związku z brakiem refundacji wnioskowanej technologii, składowa wydatków na tę technologię w aktualnych rocznych wydatkach podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynosi 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku związane są ze stosowaniem bozentanu.

W scenariuszu aktualnym, w którym syldafenil nie jest refundowany, koszt stosowania bozentanu, który stanowi jednocześnie koszt całkowity dla tego scenariusza, wyniesie odpowiednio 6,88 mln zł i 8,08 mln zł w 1. i 2. roku.

Tabela 131 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (podstawowy)

Koszty refundacji	1 rok	2 rok
Bozentan	5 303 704	5 303 704
Sildenafil	568 124	1 062 144
Koszt podania	85 904	115 024
Koszt monitorowania	80 496	99 216
RAZEM	6 038 227	6 580 088

Według wyliczeń wnioskodawcy w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym koszty refundacji sildenafil wyniosą 568 124 PLN w 1 roku i 1 062 144 PLN w 2 roku.

Tabela 132 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Bozentan	-1 431 158	- 2 609 759
	Sildenafil	568 124	1 062 144
	Koszt podania	19 344	36 816
	Koszt monitorowania	5 616	11 232
	ŁĄCZNIE	-838 074	-1 499 567

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Według wyliczeń wnioskodawcy w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach wnioskowanych wskazań spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,84 mln PLN w 1 roku i 1,5 mln w drugim roku.

Tabela 133 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Bozentan	- 841 858	- 1 515 344
	Syldenafil	345 814	642 227
	Koszt podania leków	12 064	22 880
	Koszt monitorowania	3 744	7 488
	ŁĄCZNIE	- 480 235	- 842 749
WARIANT MAKSYMALNY	Bozentan	- 1 683 715	- 3 199 059
	Syldenafil	666 928	1 284 454
	Koszt podania leków	22 672	44 096
	Koszt monitorowania	6 552	13 104
	ŁĄCZNIE	- 987 564	- 1 857 406

W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu u wnioskowanej populacji spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,48 mln PLN w 1 roku i 0,84 mln PLN w 2 roku.

W wariantcie maksymalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu u wnioskowanej populacji spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,99 mln PLN w 1 roku i 1,86 mln PLN w 2 roku.

Wnioskodawca w celu oceny stabilności wyników uzyskanych w analizie wpływu na budżet przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości kluczowych parametrów: udział w rynku poszczególnych opakowań syldenafilu, odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała oraz odsetek pacjentów z zespołem Eisenmengera.

Tabela 134 Wyniki analizy wrażliwości - parametry mające największy wpływ na wyniki analizy

Scenariusz		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
Pacjenci >40 kg	wyłącznie	10 539 295	12 383 672	8 992 766	9 595 436	- 1 546 529	- 2 788 235
Pacjenci <40 kg	wyłącznie	2 856 712	3 356 637	2 608 156	2 919 891	- 248 556	- 436 745

Według analizy wrażliwości wnioskodawcy największy wpływ na oszacowanie zmian wynikających z refundacji syldenafilu we wnioskowanej populacji miał odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała (dawkowanie zarówno bozentanu jak i syldenafilu było zmienne w zależności od masy ciała pacjenta).

Największe oszczędności zaobserwowano w wariantcie w którym uwzględniono wyłącznie pacjentów z masą ciała powyżej 40 kg – 1,55 mln PLN w 1 roku analizy i 2,79 mln w 2 roku.

Najniższe oszczędności zaobserwowano w wariantcie w którym uwzględniono wyłącznie pacjentów z masą ciała poniżej 20 kg – 0,25 mln PLN w 1 roku analizy i 0,44 mln w 2 roku.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

6.3.2.1. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nastąpiły zmiany w grupie „1056.0, Bosentan” w porównaniu do aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Analitycy oszacowali ponownie koszt refundacji sildenafilu uwzględniając aktualne ceny.

W toku uzgadniania brzmienia programu lekowego dotyczącego zastosowania sildenafilu u dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia do populacji określonej przez Wnioskodawcę zostali dołączeni pacjenci z zespołem Eisenmengera. W związku z czym w oszacowaniach przeprowadzonych przez Analityków przyjęto założenie, że każdemu pacjentowi z nowo zdiagnozowanym TNP (włączając w to chorych z zespołem Eisenmengera) ze względu na niższą cenę terapii, zostanie przypisany sildenafil.

Według opinii eksperta klinicznego około 50% dzieci z rozpoznaniem TNP jest leczonych generycznym sildenafilem. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym Revatio przedstawionym przez wnioskodawcę data upływu okresu wyłączności rynkowej produktu Revatio to 28.10.2015 r., ze względu na przyznany status leku sierociego (zg. Rozporządzeniem 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych). Jednakże substancja sildenafil jest produkowana przez wiele podmiotów jako generyki leku Viagra (Pfizer), który stracił już ochronę patentową w swoim wskazaniu (leczenie zaburzeń erekcji). Generyki Viagry występują w postaci tabletek w dawkach 25 mg, 50 mg oraz 100 mg, żadna z nich nie jest identyczna z występująca w Revatio (1 tabl Revatio to 20 mg sildenafilu). Zastosowanie generyków Viagry w TNP jest wskazaniem pozarejestrycyjnym i brak jest informacji odnośnie dawkowania dlatego też odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta.

Tabela 135 Oszacowanie populacji u których zostanie zastosowana wnioskowana technologia w analizie podstawowej uwzględniającej chorych z zespołem Eisenmengera

Parametr	I rok			II rok		
	Wariant min	Wariant podst	Wariant max	Wariant min	Wariant podst	Wariant max
Liczba pacjentów u których będzie stosowany sildenafil	18	30	35	33	57	67

Tabela 136 wykaz leków zawierających w swoim składzie bozentan na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji
Bopaho, tabl. powl., 62,5 mg	56 tabl.	1056.0, Bosentan	2415,83	2536,62	2536,34	B.31.
Bopaho, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	1056.0, Bosentan	4831,65	5073,23	5072,67	B.31.
Bosentan Sandoz, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	1056.0, Bosentan	4831,11	5072,67	5072,67	B.31.
Stayveer, tabl. powl., 0,125 g	56 tabl. (4 blist.po 14 tabl.)	1056.0, Bosentan	6442,2	6764,31	5072,67	B.31.

Tabela 137 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (podstawowy)

Koszty refundacji	1 rok	2 rok
Bozentan	2 317 442	2 027 762
Syldafenil	741 031	1 407 959
Koszt podania	90 272	123 760
Koszt monitorowania	80 496	99 216
RAZEM	3 229 241	3 658 697

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Według wyliczeń w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym koszty refundacji syldenafil wyniosą 741 031 PLN w 1 roku i 1 407 959 PLN w 2 roku.

Tabela 138 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Bozentan	-993 189	-1 862 230
	Syldenafil	741 031	1 407 959
	Koszt podania	23 712	45 552
	Koszt monitorowania	5 616	11 232
	ŁĄCZNIE	-222 830	-397 487

Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach omawianych wskazań spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,22 mln PLN w 1 roku i 0,4 mln w drugim roku.

Tabela 139 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Bozentan	-579 361	-1 034 572
	Syldenafil	444 619	815 134
	Koszt podania leków	14 560	27 248
	Koszt monitorowania	3 744	7 488
	ŁĄCZNIE	-116 438	-184 702
WARIANT MAKSYMALNY	Bozentan	-1 158 721	-2 193 293
	Syldenafil	864 536	1 654 969
	Koszt podania leków	27 664	53 456
	Koszt monitorowania	6 552	13 104
	ŁĄCZNIE	-259 969	-471 764

W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu w omawianej populacji spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,17 mln PLN w 1 roku i 0,18 mln PLN w 2 roku.

W wariantcie maksymalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu w omawianej populacji spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,26 mln PLN w 1 roku i 0,47 mln PLN w 2 roku.

6.3.2.2. Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Ponieważ uzgodniony projekt programu lekowego obejmuje także stosowanie syldenafilu w terapii skojarzonej w populacji pediatrycznej, zaś wnioskodawca nie przedstawił w swoich analizach oszacowań dla terapii skojarzonej, Agencja przeprowadziła ocenę skutków finansowych dla budżetu płatnika wynikających z objęcia refundacją syldenafilu (Revatio, Pfizer) w terapii skojarzonej w leczeniu populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP.

W opinii ekspertów klinicznych obecnie około 20% pacjentów w wieku od 1 do 18 r.ż. jest leczonych terapią skojarzoną syldenafilu z bozentanem. Bozetan jest w takiej sytuacji refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0).”, a sildenafil kupowany był we własnym zakresie przez pacjentów bądź ich opiekunów.

Ze względu na brak wiarygodnych danych założono, że w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy żaden z pacjentów nie został wyłączony z programu.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym Revatio przedstawionym przez wnioskodawcę data upływu okresu wyłączności rynkowej produktu Revatio to 28.10.2015 r., ze względu na przyznany status leku sierociego (zg. Rozporządzeniem 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych). Jednakże substancja syldenafil jest produkowana przez wiele podmiotów

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

jako generyki leku Viagra (Pfizer), który stracił już ochronę patentową w swoim wskazaniu (leczenie zaburzeń erekcji). Generyki Viagry występują w postaci tabletek w dawkach 25 mg, 50 mg oraz 100 mg, żadna z nich nie jest identyczna z występująca w Revatio (1 tabl Revatio to 20 mg syldenafilu). Zastosowanie generyków Viagry w TNP jest wskazaniem pozarejestrycyjnym i brak jest informacji odnośnie dawkowania, dlatego też odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta.

W wyliczeniach przedstawiono jedynie wyliczenia dla terapii skojarzonej bozentanu z syldenafilem, ponieważ aktualnie jedynie bozentan jest refundowany w ramach części B dotyczącej leczenia pacjentów w wieku od 2 do 18 r.ż. programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0). Dodatkowo, w opiniach ekspertów klinicznych razem z syldenafilem w terapii skojarzonej wymieniany był tylko bozentan.

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów, u których co roku rozpoczyna się terapię skojarzoną (bozentan z syldenafilem), populacja została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych dot. liczby nowych zachorowań u dzieci w wieku 2-18 r.ż. włączanych do programu lekowego każdego roku oraz odsetka pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Tabela 140 oszacowania populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 r.ż. z TNP u których można zastosować terapię skojarzoną

	Scenariusz maksymalny		Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny	
	przy objęciu programem lekowym całej pediatrycznej populacji z TNP		Biorąc pod uwagę oszacowania populacji leczonej w programie na podstawie badania ankietowego		Biorąc pod uwagę liczebność populacji pediatrycznej leczonej w programie TNP na podstawie opinii jednego z ekspertów	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Populacja pacjentów u których stosuje się terapię skojarzoną	19	26	13	19	10	14

Założenia kosztowe (dawkowanie, koszt monitorowania, koszt podania leków, udział w rynku poszczególnych postaci Revatio) zastosowane w omawianej analizie przyjęto za identyczne jak w analizie przeprowadzonej w podrozdziale 1.3.2.1. *Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia.*

Według aktualnie realizowanego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” nie jest refundowana terapia skojarzona u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 r.ż., w związku z tym refundacja syldenafilu w tym wskazaniu nie spowoduje wypierania innego leku z rynku. W opinii eksperta klinicznego populacja docelowa jest obecnie leczona w ramach wyżej wymienionego programu (otrzymują bozentan, a syldenafil kupują we własnym zakresie). Na tej podstawie dokonano założeń:

- Koszty monitorowania są u omawianej populacji refundowane w ramach istniejącego programu
- Koszty zakupu bozentanu są u omawianej populacji refundowane w ramach istniejącego programu
- Na jednej wizycie pacjent może otrzymać syldenafil oraz bozentan, przez co inkrementalny koszt podania leków jest równy różnicy pomiędzy kosztem podania syldenafilu w monoterapii, a kosztem podania bozentu w monoterapii
- Według scenariusza istniejącego płatnik publiczny nie ponosi żadnych kosztów w związku z prowadzeniem terapii skojarzonej

Tabela 141 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (podstawowy)

Koszty refundacji	1 rok	2 rok
Syldenafil	321 113	469 320
Koszt podania	8 112	11 856
RAZEM	329 225	481 176

Według wyliczeń w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym koszty refundacji terapii skojarzonej syldenafilu z bozentanem wyniosą 0,89 mln PLN w 1 roku i 1,30 mln PLN w 2 roku.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 142 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAW OWY	Syldenafil	321 113	469 320
	Koszt podania	8 112	11 856
	ŁĄCZNIE	329 225	481 176

Ze względu na fakt, że bozentan stosowany u populacji docelowej jest już refundowane w ramach programu lekowego (w tym także koszt monitorowania terapii), a syldenafil w opinii eksperta nie zastąpi innej technologii lecz jedynie zmieni płatnika (z pacjenta na publicznego), koszty w scenariuszu nowym są tożsame z kosztem inkrementalnym. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach terapii skojarzonej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,33 mln PLN w 1 roku i 0,48 mln w drugim roku.

Tabela 143 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Syldenafil	247 010	345 814
	Koszt podania leków	6 240	8 736
	ŁĄCZNIE	253 250	354 550
WARIANT MAKSYMALNY	Syldenafil	469 320	642 227
	Koszt podania leków	11 856	16 224
	ŁĄCZNIE	481 176	658 451

W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu w ramach terapii skojarzonej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,25 mln PLN w 1 roku i 0,35 mln PLN w 2 roku.

W wariantcie maksymalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu w ramach terapii skojarzonej spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,48 mln PLN w 1 roku i 0,66 mln PLN w 2 roku.

6.3.2.3. Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W związku z faktem, że nie odnaleziono dowodów naukowych nowszych niż badania rejestracyjne, a koszt refundacji syldenafilu dla płatnika publicznego nie ulegnie zmianie w stosunku do obecnie ponoszonego kosztu refundacji w populacji chorych z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera, która jest leczona w ramach aktualnie obowiązującego PL, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

6.3.2.4. Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera - monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafilem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z zespołem Eisenmengera, Agencja przeprowadziła ocenę skutków finansowych dla budżetu płatnika wynikających z objęcia refundacją syldenafilu (Revatio, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w 2013 r. w ramach programu lekowego leczonych było 217 pacjentów z zespołem Eisenmengera, natomiast w 2012 r. 184. Jednakże są oni leczeni bozentanem i najprawdopodobniej będą kontynuować to leczenie. Przyjęto więc założenie, że ze względów ekonomicznych każdy pacjent z nowo rozpoznany zespół Eisenmengera będzie otrzymywał syldenafil.

W okresie 1.11.2012-1.11.2013 r. do programu zostało włączonych 33 pacjentów z zespołem Eisenmengera (przy założeniu, że żaden z pacjentów z ZE nie został wykluczony z programu). Na potrzeby analizy przyjęto założenie, że w horyzoncie czasowym analizy liczba ta nie ulegnie zmianie. Do oszacowania populacji w wariantcie minimalnym oraz wariantcie maksymalnym użyto skrajnych wartości procentowych podanych w ankietach przez ekspertów (13% i 50%) odpowiadających udziałowi chorych z zespołem Eisenmengera w liczbie nowych pacjentów przyjętych do programu lekowego TNP.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 144 Oszacowanie populacji dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera włączanych do programu lekowego każdego roku

	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera włączanych do programu lekowego każdego roku	33	14	56

Zgodnie z opinią eksperta, w okresie 1.11.2012-1.11.2013 r. zmarło 49 pacjentów leczonych w ramach programu lekowego TNP. 1.11.2013 r. 38% pacjentów leczonych w programie stanowili chorzy z zespołem Eisenmengera. Proporcjonalnie więc licząc, w wyżej wymienionym okresie zmarło 19 pacjentów odpowiadających omawianej populacji. Założono, że w I roku analizy z programu zostaną wykluczeni wyłącznie chorzy leczeni bozentanem, natomiast w II roku – proporcjonalnie chorzy leczeni syldenafilem i bozentanem.

W I roku analizy chorzy leczeni syldenafilem stanowią 14% wszystkich pacjentów z zespołem Eisenmengera zakwalifikowanych do programu lekowego (33 z 231), co oznacza, że w II roku analizy z programu zostanie wyłączonych 3 chorych leczonych syldenafilem (14% z 19). Stąd, w II roku analizy syldenafilem leczonych będzie 63 chorych (33 pacjentów kontynuujących leczenie z I roku + 33 nowych pacjentów – 3 pacjentów wyłączonych z programu).

W I roku analizy chorzy leczeni syldenafilem w analizie podstawowej, scenariuszu minimalnym i scenariuszu maksymalnym stanowią odpowiednio 14%, 7% i 22% wszystkich pacjentów z zespołem Eisenmengera zakwalifikowanych do programu lekowego (33 z 231, 14 z 212 i 56 z 254), co oznacza, że w II roku analizy z programu zostanie wyłączonych odpowiednio 3, 1 i 4 chorych leczonych syldenafilem (14%, 7% i 22% z 19) oraz 16, 18 i 15 chorych leczonych bozentanem. Stąd, w II roku analizy syldenafilem leczonych będzie 63, 27 i 108 chorych.

Tabela 145 Oszacowanie rocznej populacji w scenariuszu nowym (chorzy leczeni syldenafilem lub bozentanem).

	Warianty		
	Podstawowy	Minimalny	Maksymalny
Liczba pacjentów z zespołem Eisenmengera przyjmowanych co roku do programu	33	14	56
Liczba pacjentów z zespołem Eisenmengera wykluczonych z programu lekowego rocznie	3	1	4
Liczba pacjentów z zespołem Eisenmengera leczonych syldenafilem i bozentanem w PL – I rok	231	212	254
Liczba pacjentów z zespołem Eisenmengera leczonych syldenafilem i bozentanem w PL – II rok	245	207	291

Dawkowanie w analizie zarówno dla syldenafilu jak i bozentanu przyjęto zgodnie z programem lekowym TNP.

Tabela 146 Schemat dawkowania syldenafilu i bozentanu przyjęty w analizie wpływu na budżet

Parametr	Przedziały masy ciała pacjentów
dawka dobową SIL, mg	60
dawka dobową BOS, mg	125 (pierwsze 4 tyg.), 250

Koszt podania leków, oraz koszt substancji przyjęto identyczny jak w podrozdziale 1.3.2.1. *Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia*

Koszt monitorowania leczenia u dorosłych oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia dorosłych z nadciśnieniem płucnym.

Tabela 147 Koszt monitorowania leczenia u dorosłych

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN
-------------------	-----------------	------------------	------------------	------------------------

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt świadczenia, PLN
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego - dzieci	5.08.08.0000039	108	52,00	5616,00

Tabela 148 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Koszty refundacji	1 rok	2 rok
Bozentan	14 699 647	15 590 534
Syldefenil	0	0
Koszt podania	312 312	331 240
Koszt monitorowania	1 297 296	1 375 920
RAZEM	16 309 255	17 297 694

W związku z brakiem refundacji wnioskowanej technologii u chorych z zespołem Eisenmengera, składowa wydatków na tę technologię w aktualnych rocznych wydatkach podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w omawianym stanie klinicznym wynosi 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w omawianym stanie klinicznym związane są ze stosowaniem bozentanu.

W scenariuszu aktualnym, w którym syldefenil nie jest refundowany, koszt stosowania bozentanu, który stanowi jednocześnie koszt całkowity dla tego scenariusza, wyniesie odpowiednio 16,31 mln PLN i 17,30 mln PLN w 1. i 2. roku

Tabela 149 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (podstawowy)

Koszty refundacji	1 rok	2 rok
Bozentan	12 533 697	11 581 540
Syldenafil	856 552	1 635 236
Koszt podania	308 880	324 688
Koszt monitorowania	1 297 296	1 375 920
RAZEM	15 062 425	14 917 384

Według wyliczeń w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym koszty refundacji syldefenilu w omawianym wskaźniku wyniesie 0,86 mln PLN w 1 roku i 1,64 mln PLN w 2 roku.

Tabela 150 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Bozentan	-2 099 950	-4 008 995
	Syldenafil	856 552	1 635 236
	Koszt podania	-3 432	-6 552
	Koszt monitorowania	0	0
	ŁĄCZNIE	-1 246 829	-2 380 311

Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldefenilu u dorosłych z zespołem Eisenmengera spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,25 mln PLN w 1 roku i 2,38 mln w 2 roku.

Tabela 151 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIA NT MINIMA	Bozentan	-890 888	-1 718 141
	Syldenafil	363 386	700 815

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Koszt podania leków	-1 456	-2 808
	Koszt monitorowania	0	0
	ŁĄCZNIE	-528 958	-1 020 133
WARIANT MAKSYMALNY	Bozentan	-3 563 551	-6 872 562
	Syldenafil	1 453 543	2 803 262
	Koszt podania leków	-5 824	-11 232
	Koszt monitorowania	0	0
	ŁĄCZNIE	-2 115 832	-4 080 532

W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu u dorosłych z zespołem Eisenmengera spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,53 mln PLN w 1 roku i 1,02 mln PLN w 2 roku.

W wariantcie maksymalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu u dorosłych z zespołem Eisenmengera spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 2,12 mln PLN w 1 roku i 4,08 mln PLN w 2 roku.

6.3.2.5. Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO - monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafilem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO, Agencja przeprowadziła ocenę skutków finansowych dla budżetu płatnika wynikających z objęcia refundacją syldenafilu (Revatio, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji chorych.

W opinii ekspertów klinicznych w związku z obecnym brakiem refundacji leczenia TNP u osób z II klasą czynnościową według skali WHO, trudno oszacować populację, która skorzystałaby z finansowania syldenafilu w tym wskazaniu. Według szacunków jednego z ekspertów obecnie jest to ok. 50 pacjentów. Natomiast inny ekspert wskazał na roczny przyrost populacji na poziomie 15-20. Na potrzeby analizy przyjęto, wartości 18, 15 i 20 odpowiednio dla wariantu podstawowego, minimalnego i maksymalnego.

Tabela 152 oszacowanie populacji dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO

	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Populacja pacjentów dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO	68	86	65	80	70	90

W opinii eksperta klinicznego obecnie brak jest refundowanych interwencji w omawianym wskazaniu. Tak więc płatnik w dwuletnim horyzoncie analizy według scenariusza istniejącego nie ponosi żadnych kosztów w związku z terapią pacjentów z TNP z II klasą czynnościową wg WHO.

Dawkowanie, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty syldenafilu przyjęto identyczne jak w rozdziale 1.3.2.4. *Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia.*

Tabela 153 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (podstawowy)

Koszty refundacji	1 rok	2 rok
Syldefenil	1 765 017	2 232 227
Koszt podania	84 864	107 328
Koszt monitorowania	63 648	80 496
RAZEM	1 913 529	2 420 051

Według wyliczeń w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym koszty refundacji syldenafilu w omawianym wskazaniu wyniesie 1,91 mln PLN w 1 roku i 2,42 mln PLN w 2 roku.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 154 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Syldenafil	1 765 017	2 232 227
	Koszt podania	84 864	107 328
	Koszt monitorowania	63 648	80 496
	ŁĄCZNIE	1 913 529	2 420 051

W związku z brakiem refundacji jakiegokolwiek interwencji w podanym wskazaniu inkrementalne koszty w każdym wariantcie będą tożsame z kosztami danego wariantu. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu u dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,91 mln PLN w 1 roku i 2,42 mln w 2 roku.

Tabela 155 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Syldenafil	1 687 148	2 076 490
	Koszt podania leków	81 120	99 840
	Koszt monitorowania	60 840	74 880
	ŁĄCZNIE	1 829 108	2 251 210
WARIANT MAKSYMALNY	Syldenafil	1 816 929	2 336 051
	Koszt podania leków	87 360	112 320
	Koszt monitorowania	65 520	84 240
	ŁĄCZNIE	1 969 809	2 532 611

W wariantcie minimalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu u dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,83 mln PLN w 1 roku i 2,26 mln PLN w 2 roku.

W wariantcie maksymalnym wprowadzenie refundacji syldenafilu u dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,97 mln PLN w 1 roku i 2,53 mln PLN w 2 roku.

6.3.2.6. Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafilem uległa poszerzeniu o możliwość terapii skojarzonej z syldenafilem u dorosłych, Agencja przeprowadziła ocenę skutków finansowych dla budżetu płatnika wynikających z objęcia refundacją syldenafilu (Revatio, Pfizer) w terapii skojarzonej w omawianej populacji.

Obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” syldenafil w II rzucie jest refundowany jedynie w terapii skojarzonej z iloprostem (w opinii eksperta jest to ok 64 pacjentów). Według brzmienia projektu nowego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafiliem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” terapia syldenafilem mogłaby odbywać się w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP (bosentan, iloprost, treprostinil, ambrisentan).

Według opinii eksperta klinicznego rozszerzenie możliwości terapii skojarzonej z syldenafilem spowoduje zwiększenie liczby pacjentów leczonych Revatio o kolejne 70 przypadków, które obecnie są leczone generycznym sildenafiliem (zakupiony za środki własne pacjenta) w skojarzeniu z bosentanem, ambrisentanem i treprostinilem (finansowane w ramach programu lekowego dotyczącego TNP). Na podstawie tej opinii można wyciągnąć wnioski, że wprowadzenie do refundacji syldenafilu w terapii skojarzonej u omawianej populacji spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o koszt zakupu wnioskowanej substancji oraz koszt jej podania, gdyż inne substancje są już refundowane w ramach programu.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym Revatio przedstawionym przez wnioskodawcę data upływu okresu wyłączności rynkowej produktu Revatio to 28.10.2015 r., ze względu na przyznany status leku sierocznego (zg. Rozporządzeniem 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

sierocych produktów leczniczych). Jednakże substancja sildenafil jest produkowana przez wiele podmiotów jako generyki leku Viagra (Pfizer), który stracił już ochronę patentową w swoim wskazaniu (leczenie zaburzeń erekcji). Generyki Viagry występują w postaci tabletek w dawkach 25 mg, 50 mg oraz 100 mg, żadna z nich nie jest identyczna z występująca w Revatio (1 tabl Revatio to 20 mg sildenafilu). Zastosowanie generyków Viagry w TNP jest wskazaniem pozarejestrycyjnym i brak jest informacji odnośnie dawkowania dlatego też odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta.

Według opinii eksperta 1.11.2013 r. liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. wynosiła 571, natomiast 1.11.2012 r. 486. Liczba ta w ciągu jednego roku zmieniła się o 17,5%. Ze względu na brak wiarygodnych danych przyjęto założenie, że w drugim roku analizy nastąpi podobny wzrost w populacji, która skorzysta na zwiększeniu ilości substancji czynnych z którymi można stosować sildenafil w terapii skojarzonej (poza iloprostem).

Tabela 156 Liczba osób które obecnie stosują generyczny sildenafil w ramach terapii skojarzonej

	I rok	II rok
Liczba osób które obecnie stosują generyczny sildenafil w ramach terapii skojarzonej	70	82

Ze względu na brak innych wiarygodnych oszacowań dotyczących populacji odstąpiono od przedstawiania analiz wariantów skrajnych.

Dawkowanie, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty sildenafilu przyjęto identyczne jak w rozdziale 1.3.2.4. *Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia.*

Tabela 157 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy (podstawowy)

Koszty refundacji	1 rok	2 rok
Syldefenil	1 816 929	2 128 402
Koszt podania	87 360	102 336
RAZEM	1 904 289	2 230 738

Ze względu na fakt, że pozostałe substancje stosowane w terapii skojarzonej TNP są już refundowane w ramach programu lekowego (w tym także koszt monitorowania terapii), a sildenafil w opinii eksperta nie zastąpi innej technologii lecz jedynie zmieni płatnika (z pacjenta na publicznego), koszty w scenariuszu nowym są tożsame z kosztem zakupu omawianej substancji oraz kosztami podania. Według wyliczeń w scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym koszty refundacji sildenafilu w omawianym wskazaniu wyniesie 1,82 mln PLN w 1 roku i 2,13 mln PLN w 2 roku.

Tabela 158 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Sildenafil	1 816 929	2 128 402
	Koszt podania	87 360	102 336
	ŁĄCZNIE	1 904 289	2 230 738

Na podstawie założenia (opartego na opinii eksperta klinicznego), że pacjenci u których będzie zastosowana terapia skojarzona są obecnie leczeni generycznym sildenafilem, a refundowany sildenafil go w pełni zastąpi (w ramach terapii skojarzonej) nie wypierając innej interwencji, inkrementalne koszty w wariantcie podstawowym będą tożsame z kosztem zakupu omawianej substancji oraz kosztami podania. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji sildenafilu w ramach terapii skojarzonej u dorosłych z TNP spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,90 mln PLN w 1 roku i 2,23 mln w 2 roku.

6.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia oszacowania wnioskodawcy

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych sildenafilu (Revatio,

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Wnioskodawca uwzględnił koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Wnioskodawca dokonał założenia na podstawie pozyskanych opinii ekspertów klinicznych, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Według wyliczeń wnioskodawcy w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach wnioskowanych wskazań spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,84 (0,48-0,99) mln PLN w 1 roku i 1,5 (0,99-1,86) mln w drugim roku.

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia oszacowania Agencji

Celem analizy przez była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym przy uwzględnieniu Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz poszerzeniu populacji o chorych z zespołem Eisenmengera.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Założono, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach omawianych wskazań spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,22 (0,17-0,26) mln PLN w 1 roku i 0,4 (0,18-0,47) mln w drugim roku.

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Celem analizy przez była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach terapii skojarzonej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

Ze względu na fakt, że bozentan stosowany u populacji docelowej jest już refundowane w ramach programu lekowego (w tym także koszt monitorowania terapii), a syldenafil w opinii eksperta nie zastąpi innej technologii lecz jedynie zmieni płatnika (z pacjenta na publicznego), koszty w scenariuszu nowym są tożsame z kosztem inkrementalnym. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach terapii skojarzonej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,33 (0,25-0,48) mln PLN w 1 roku i 0,48 (0,35-0,66) mln PLN w drugim roku.

Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W związku z faktem, że nie odnaleziono dowodów naukowych nowszych niż badania rejestracyjne, a koszt refundacji syldenafilu dla płatnika publicznego nie ulegnie zmianie w stosunku do obecnie ponoszonego kosztu refundacji w populacji chorych z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Eisenmengera, która jest leczona w ramach aktualnie obowiązującego PL, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dorosłych (>18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz zespołem Eisenmengera.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Dokonano założeń, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Według wyliczeń Agencji wprowadzenie do refundacji syldenafilu u dorosłych z zespołem Eisenmengera spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,25 (0,53-2,12) mln PLN w 1 roku i 2,38 (1,02-4,08) mln w 2 roku.

Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dorosłych (>18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym z II klasą czynnościową wg WHO.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

W opinii ekspertów klinicznych obecnie brak jest refundowanych komparatorów w omawianym wskazaniu.

W związku z brakiem refundacji jakiegokolwiek interwencji w podanym wskazaniu inkrementalne koszty w każdym wariantcie będą tożsame z kosztami danego wariantu. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu u dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,91 (1,83-1,97) mln PLN w 1 roku i 2,42 (2,26-2,53) mln w 2 roku.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dorosłych (>18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach terapii skojarzonej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

Na podstawie założenia (opartego na opinii eksperta klinicznego), że pacjenci u których będzie zastosowana terapia skojarzona są obecnie leczeni generycznym syldenofilem, a refundowany syldenafil go w pełni zastąpi (w ramach terapii skojarzonej) nie wypierając innej interwencji, inkrementalne koszty w wariantcie podstawowym będą tożsame z kosztem zakupu omawianej substancji oraz kosztami podania. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach terapii skojarzonej u dorosłych z TNP spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,90 mln PLN w 1 roku i 2,23 mln w 2 roku.

7. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wnioskodawca wyazał oszczędności związane z pozytywną decyzją odnośnie refundacji produktu leczniczego Revatio, 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

Przeprowadzono przeszukiwanie baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych w zakresie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (PAH), oraz dotyczących stosowanych terapii w tym sildenafilu. Z uwagi na charakter i status choroby wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 15 lat (1999-2014), opublikowane w języku polskim, angielskim i niemieckim. Wyszukiwanie zakończono w dniu 23 sierpnia 2014.

9.1. Rekomendacje kliniczne

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Tabela 159 Rekomendacje kliniczne

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
1.	Saudi SAPH 2014, kwiecień	Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Pulmonary hypertension in children	<p>Dzieci: Pośród wielu opcji terapeutycznych: Sildenafil należy dawkować: zacząć od 0.1 mg/kg, stopniowo podnosić o 0.1 mg/kg aż do 0.5 mg/kg co 6 h.</p> <p>U pacj. z ch.serca można zacząć wyżej od 0.5 mg/kg co 6 godz. podnosząc o mg/kg aż do 1.0-1.5 mg/kg. Dożylny SIL był lepszy niż inhalacja NO.</p> <p>Zauważono, że FDA nie zaleca stosowania u dzieci (1-17), co oparto na długoterminowym badaniu klinicznym, gdzie dzieci przyjmujące wysoką dawkę sildenafilu miały większe ryzyko śmierci niż dzieci przyjmujące niskie dawki, jednak współczynnik przeżycia w tej grupie był i tak o wiele większy niż w przypadku kontroli historycznej, a obserwowaną wysoką śmiertelność można prawdopodobnie wytłumaczyć ciężką chorobą w tej grupie. Stąd zarówno EMA, jak i Saudi (SAPH) wydały oświadczenie zalecające kontynuację leczenia dzieci SIL. Oparto to na rewizji przeglądu bad. klin. gdzie nie zidentyfikowano specyficznych dla dzieci danych bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa w badaniach na dzieciach był zgodny z określonym dla dorosłych z PAH, stąd obie agencje zalecają, aby kontynuować leczenie przy użyciu sildenafilu w populacji pediatrycznej. Zatwierdzona dawka SIL przez EMA i SAPH wynosi 10 mg 3 razy dziennie <20 kg i 20 mg 3 razy dziennie > 20 kg. Wysokich dawek powinno się unikać u pacjentów pediatrycznych, aż więcej danych dotyczących bezpieczeństwa będzie dostępnych.</p> <p>Skojarzone: Łączne stosowanie leków, o różnych mechanizmach działania, które mają różne miejsca działania, wydaje się być obiecujące w leczeniu PA</p>
2.	Blue Cros 2014 marzec	ADVANCED THERAPIES FOR PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	<p>Monoterapia z zastosowaniem antagonistów endoteliny prostanoidów, lub typu receptorów 5 fosfodiesterazy (PDE5) poprawia wyniki zdrowotne u pacjentów z grupa I WHO w PAH.</p> <p>Dowody na porównanie skuteczności tych poszczególnych grup leków brakuje; Dlatego nie jest możliwe, aby określić, który z nich jest korzystny z wyboru dla pierwszej linii leczenia.</p> <p>Istnieją dowody na to z 6 badań, na terapii skojarzonej i z metaanaliz tych badań, że terapia skojarzona w leczeniu drugiego rzutu z zastosowaniem leków z różnych klas powoduje poprawę wydolności wysiłkowej; dowody do wnioskowania o śmiertelności i pogorszeniu stanu klinicznego są niejednoznaczne.</p> <p>Ponadto, brak jest dowodów, która dana kombinacja leków jest optymalna.</p> <p>Dlatego leczenie skojarzone w leczeniu drugiego rzutu mogą być uznane za niezbędne z medycznego, gdy spełnione są określone warunki. Dodatkowe badania dotyczące leczenia skojarzonego są w toku, w tym co najmniej jedno oceniające terapię skojarzoną w leczeniu pierwszego rzutu</p>
3.	CHEST Guideline and Expert Panel Report 2014	Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults	<p>Celem niniejszych wytycznych jest dostarczenie lekarzom doradztwa w zakresie leczenia farmakologicznego dla dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym opartego najaktualniejszych dowodach. Wytyczne oparto o przegląd systematyczny publikacji od 1990 do 2013 r. z Medline i Cochrane. W celu osiągnięcia konsensusu zastosowano technikę Delphi. Ograniczono się do dowodów o najwyższej jakości. Opracowano 79 wskazówek.</p> <p>WNIOSKI: Potrzebne są dalsze badania w celu wypełnienia luk w dostępnej wiedzy w zakresie optymalnej farmakoterapii dla PAH u dorosłych.</p> <p>MONO</p> <p>Do leczenia pierwszej linii chorych z PAH WHO FC II, lub którym nie powiodło się leczenie CCB (calcium channel blocker), radzimy monoterapię z aktualnie zatwierdzonym antagonistą receptora endoteliny (ETRA) inhibitorem fosfodiesterazy-5 (PDE5) lub stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej riociguat.</p> <p>Rekomenduje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.AMBRI w celu poprawy (6MWD); 2.BOSE w celu wydłużenia czasu do progresji i poprawy hemodynamiki sercowopłucnej.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>3. Macitentan w celu wydłużenia czasu do progresji;</p> <p>4. Tadalafil w celu poprawy (6MWD);</p> <p>5. Riociguat w celu poprawy (6MWD, poprawy stopnia klasyfikacji WHO, wydłużenia czasu do progresji; hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>6. pozajelitowych lub wziewnych prostanoidów nie należy wybierać w leczeniu początkowym pacjentów z PAH WHO FC II lub w drugiej linii monoterapii dla pacjentów z PAH WHO FC II, którzy nie osiągnęli celów leczenia.</p> <p>Pacjentom z WHO FC III, po niepowodzeniu CCB, rekomenduje się monoterapię:</p> <p>1. BOSE w celu poprawy (6MWD);</p> <p>2. BOSE w celu ograniczenia hospitalizacji związanej z PAH w krótkim okresie;</p> <p>3. BOSE w celu poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>4. AMBRI w celu poprawy (6MWD);</p> <p>5. Macitentan w celu poprawy stopnia klasyfikacji WHO i wydłużenia czasu do progresji;</p> <p>6. SIL w celu poprawy 6MWD i poprawy stopnia klasyfikacji WHO; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej</p> <p>7. TADA w celu poprawy 6MWD; poprawy stopnia klasyfikacji WHO; wydłużenia czasu do progresji; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>8. Riociguat w celu poprawy 6MWD; poprawy stopnia klasyfikacji WHO; wydłużenia czasu do progresji; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>Pacjentom z WHO FC III, po raptownym pogorszeniu, z symptomami słabej prognozy doradza się terapię inicjującą pozajelitowymi prostanoidami:</p> <p>1. ciągły wlew dożylny z epoprostenolu w celu poprawy stopnia klasyfikacji WHO; poprawy 6MWD; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>2. ciągły wlew dożylny z treprostinilu w celu poprawy 6MWD.</p> <p>3. ciągły wlew podskórny z treprostinilu w celu poprawy 6MWD; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>Pacjentom z WHO FC III, postępującą chorobą, i/lub z symptomami słabej prognozy pomimo leczenia jednym lub dwoma klasami leków doustnych doradza się pozajelitowe prostanoidy:</p> <p>1. dożylnie epoprostenol w celu poprawy stopnia klasyfikacji WHO; poprawy 6MWD; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>2. dożylnie z treprostinilu w celu poprawy 6MWD; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>3. pacjentom, którzy wykazują symptomy na antagonistę receptora endoteliny (ETRA) lub inhibitor PDE5 sugeruje się:</p> <p>1. dodatkowo inhalacje z treprostinilu w celu poprawy 6MWD;</p> <p>2. dodatkowo inhalacje z iloprostu w celu poprawy stopnia klasyfikacji WHO i wydłużenia czasu do progresji;</p> <p>Pacjentom z WHO FC IV, wskazuje się rozpoczęcie leczenia monoterapią z pozajelitowego prostanoidu:</p> <p>1. ciągły wlew dożylny z epoprostenolu w celu poprawy stopnia klasyfikacji WHO; poprawy 6MWD; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej</p> <p>2. ciągły wlew dożylny z treprostinilu w celu poprawy 6MWD.</p> <p>3. ciągły wlew podskórny z treprostinilu w celu poprawy 6MWD; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>Pacjentom z WHO FC IV, w I linii, z przeciwwskazaniem lub odmową pozajelitowego leczenia prostanoidami zaleca się inhalacje z prostanoidów w skojarzeniu z ETRA:</p> <p>1. BOSE w celu poprawy 6MWD i poprawy hemodynamiki sercowopłucnej;</p> <p>2. iloprost w celu poprawy 6MWD i stopnia klasyfikacji WHO;</p> <p>3. inhalacje z treprostinilu (tylko w skojarzonej) w celu poprawy 6MWD.</p> <p>SKOJARZONA</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>Dla pacj. już leczonych: w początkowej terapii dożylnym epoprostenolem, zaleca się dla odmiany równocześnie rozpoczęcie podawania BOSE</p> <p>Dla WHO FC III lub IV PAH z nieakceptowalnym stanem choroby po monoterapii zaleca się II linię dla poprawy pojemności wysiłkowej.</p> <p>Dla pacj. z odpowiedzią na antagonistę receptora endoteliny (ETRA) lub zaleca się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. dodatek z inhalacji iloprostem w celu poprawy 6MWD; 2. dodatek z inhalacji treprostinilem w celu poprawy 6MWD; <p>Dla pacj. z dożylnym epoprostenolem zaleca się SIL lub zwiększenie dawki EPO;</p> <p>Dla pacj. z BOSE, AMBRI lub inhalacji prostanoidu, zaleca się dodatek rozpuszczalnego stymulatora cyklicznej guanylowej ricigat w celu poprawy 6MWD; i stopnia klasyfikacji WHO; poprawy hemodynamiki sercowopłucnej; wydłużenia czasu do progresji;</p> <p>Dla pacj. z inhibitorem PDE5 lub inhalacją prostanoidem zaleca się macitentan w celu poprawy 6MWD; stopnia klasyfikacji WHO; wydłużenia czasu do progresji;</p> <p>dla pacj. WHO FC III lub IV PAH z niedopuszczalnym lub pogarszającym się stanem klinicznym po leczeniu dwoma klasami leków zaleca się dodatek leku z trzeciej klasy.</p> <p>Ponadto zaleca się: unikanie ciąży, większą saturację tlenem w czasie lotu, szczepienia p.grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc; unikanie bezsensownych zabiegów chirurgicznych.</p>
4.	American College of Cardiology 2013	Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension	<p>Aktualny algorytm postępowania w PAH można podzielić na trzy główne obszary:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) środki ogólne, leczenie wspomagające, skierowanie strategią, badania reaktywności naczyń i przewlekłe leczenie blokerami kanału wapniowego; 2) wstępne leczenie zarejestrowanymi lekami do PAH; 3) w leczeniu początkowym terapia skojarzona, balonowanie przedsionka i przeszczep płuc. <p>Wszystkie trzy obszary oparto o informacje nowo dostępne w ciągu ostatnich 5 lat.</p> <p>The PACES (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) próba dodania SIL do epoprostenolu pokazała poprawę po 12 tygodniach w 6MWD i czasie do progresji. 7 zgonów nastąpiło w tym badaniu, wszystkie w grupie placebo.</p> <p>An RCT (TRIUMPH [inhaled TREprostInil sodium in Patients with severe Pulmonary arterial Hypertension]), dodatkowa inhalacja z treprostinilu u pacjentów na bosentanie a bo SIL wykazała poprawę w 6MWD o 20 m i jakości życia.</p> <p>Chociaż ambrisentan, bosentan i sildenafil zostały zatwierdzone dla pacjentów IV WHO-FC w USA, jedynie niewielka liczba pacjentów była włączona do RCT. Zgodnie z tym, większość ekspertów rozważa te zabiegi, jako drugiej linii u pacjentów ciężko chorych.</p>
5.	ESC/ERS GUIDELINES 2009	Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension	<p>1. Dzieci PAHi. Algorytm terapeutyczny stosowany dla dzieci jest podobny do stosowanego u osób dorosłych, nawet jeśli konkretnych RCT brakuje. Tylko kilka badań zostało przeprowadzonych w celu potwierdzenia dokładnej dawki.</p> <p>Stosowanie leków przeciwkrzepliwych jest kontrowersyjne.</p> <p>Zastosowanie aspiryny jest również kontrowersyjne. CCB są stosowane, ale pacj. wypadają z długotrwałego leczenia.</p> <p>Dostępne są dane dla BOSE: dzieci wykazały pozytywne wyniki podobne do dorosłych, z przeżyciem 80-90% po roku.</p> <p>Zaakceptowana przez EMA formuła dla dzieci nie zawiera jak na razie antagonistów receptora endoteliny. SIL wykazał pewną skuteczność i badania trwają...</p> <p>Wskazania dla EPOPROST są podobne, jak dla dorosłych. Podawanie iloprostu i treprostinilu, jak u dorosłych. Beraprost jest tylko w kilku krajach, ale brak dowodów skuteczności. Podskórny treprostinil może być opcją, ale ból jest problemem. Inhalacje z iloprostu też są trudne, ale są dowody na skuteczność.</p> <p>Mimo braku dowodów coraz więcej dzieci ma terapię skojarzoną.</p> <p>2. PAH z wrodzoną wadą serca (tu Eisenmerger)</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			<p>Leczenie bardziej oparte na klinicznym doświadczeniu leczącego niż na dowodach, tylko w specjalistycznych centrach, edukacja pacjenta, zmiana zachowań.</p> <p>Leczenie antykoagulantami jest kontrowersyjne.</p> <p>BOSE jest zaakceptowany w Europie do leczenia Eisenmegera -wydłuża 6MWT i obniża PVR po 16tyg leczenia u WHO FC III. Brak badań na inne leki.</p> <p>Stosowanie SIL i TADA jest anegdotyczne.</p> <p>Są dowody, że dożylny epoprostenol daje efekty w Eisenm. Brak danych co do innych prostanoidów.</p> <p>Brak dowodów na terapię skojarzoną.</p> <ul style="list-style-type: none"> -BOSE dla FC III z Eisenm. (I B) -inne ERAs i inhibitory PDE5 i prostanoidy powinny być rozważone w Eisenm. (IIa C) -terapia skojarzona w Eisenm. (IIb C) <p><u>3.PAH z ch.tk.łącznej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -leczenie jak w IPAH (I A) <p>Analiza w podgrupach BOSE, SITA, SIL, TREPPO wskazała na efektywność terapii, ale najwyższa była niższa niż w IPAH.</p> <p>Ciągła iv terapia epoprostenolem wykazała efektywność też nieco lepszą w IPAH.</p> <p><u>4.PAH z nadciśnieniem wrotnym.</u></p> <p>Leczenie jak PAH, antykoagulanty ryzykowne.</p> <p>EPOPROST, BOSE, SIL mogą być korzystne dla niekt. pacj.</p> <p>Bad. retrospekt wskazuje, że BOSE jest lepszy niż wziewny iloprost.</p> <p><u>5.PAH u HIV dodatnich</u></p> <p>Tylko jedno badanie jest na doustny BOSE i dwa na AMBRI.</p> <p>Antykoagulanty niezalecane</p> <p>Epoprostenol, treprostynil, iloprost mogą poprawić tolerancję wysiłku.</p> <p>BOSE ma dowody na poprawę wyników.</p> <p>SIL daje interakcje z lekami na HIV, więc monitorowanie i dostosow. dawki niezbędne.</p> <p>„Istnieją dane wskazujące na korzystny wpływ inh bitorów fosfodiesterazy 5 – syldenafilu [Palazzini 2007] i tadalafilu [Mukhopadhyay 2006], na wyn ki czynnościowe i hemodynamiczne u chorych z TNP w przebiegu CHD i zespołem Eisenmegera.”</p> <p>„Termin „leczenie skojarzone” oznacza jednoczesne stosowanie więcej niż jednej klasy leków swoistych dla PAH, np. leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów i nowych substancji. Leczenie skojarzone stało się standardem postępowania w wielu ośrodkach leczących PAH, chociaż nie zbadano jeszcze wszechstronnie jego odległego bezpieczeństwa i skuteczności. Liczne opracowania grup chorych sugerują, że rozmaite schematy leczenia skojarzonego są zapewne bezpieczne i skuteczne.” 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.”</p> <p>„Badania RCT dostarczają dodatkowych danych dotyczących skojarzenia ERA i inh bitorów 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.”</p> <p>„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</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
			ramach badań klinicznych lub rejestrów. Leczenie skojarzone lekami zarejestrowanymi do terapii TNP zaleca się u chorych niereagujących odpowiednio na monoterapię, jednak należy je rozpoczynać tyko 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."
6.	DGPK DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE 2013	Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter	<p>Ze względu na rzadkie występowanie choroby, dane dotyczące farmakoterapii u dzieci są niewielkie. Stosowanie dostępnych leków oparte jest na procedurze u dorosłych pacjentów.</p> <p>Informacje dla dzieci oparte są o badania niskiej jakości. Z wyjątkiem sildenafilu i bosentanu leki nie mają dopuszczenia do leczenia PAH u dzieci. <u>Bosentan</u> w leczeniu IPAH i PAH związane z wrodzonymi wadami serca i Eisenmengera dozwolony. Długotrwałe doustne podawanie bozentanu powoduje poprawę kliniczną. Pierwsze długotrwałe badanie u dzieci z nadciśnieniem płucnym (IPAH, Eisenmengera) aż do trzech lat, wskazują, że leczenie bozentanem wydłuża przeżycie, ale nie ma na to prospektywnych danych, że poprawia przeżywalności dzieci.</p> <p>Inh bitory fosfodiesterazy-5: sildenafil u dzieci powyżej 1 roku. Skuteczność była zależna od dawki dla "pierwotne nadciśnienie płucne" i nadciśnienia płucnego związanego z wrodzonymi wadami serca. Dane dla dzieci jest ograniczone do małej serii przypadków.</p> <p>Prostanoidy: Iloprost: jest do leczenia TNP u dorosłych ze NYHA III zatwierdzony w leczeniu IPAH / HPAH, ale nie dla dzieci i młodzieży. Dane o sytuacji dzieci na podstawie małej serii przypadków. Stosowanie inhalacji iloprostem w związku z efektami ubocznymi jest ograniczone. Istnieją dowody na to, że regularne stosowanie u dzieci (IPAH / HPAH, APAH-CHD) może kontynuować poprawę w pewnym okresie.</p> <p><u>Dożylny iloprost, prostazyklin (dożylnie), epoprostenol (dożylnie), treprostinil (podskórnie), Beraprost (doustnie) to leki, które są stosowane w rzadkich przypadkach indywidualnych i specjalistycznej wiedzy w apl kacji wymagają.</u></p> <p>Terapie skojarzone: <u>Dane odnoszące się do terapii skojarzonej zarówno u dzieci jak i dorosłych z IPAH / HPAH lub PAH związane z wrodzonymi wadami serca są niewystarczające.</u> <u>SIL – terapia inicjująca przez rok; WHO FC II i III; dzieci jak CHPL</u></p>
7.	Pulmonary Hypertension Association 2012 sept	Revatio(sildenafil)for Pediatric Use	<p>Uznając i szanując decyzję FDA kierownictwo Rady Naukowej Stowarzyszenia nadciśnienia płucnego, w odpowiedzi na obawy wyrażone przez służby, dostawców, pacjentów i ich opiekunów, chciałoby zapewnić i ostrzec przed gwałtownym odstawieniem SIL.</p> <p>Revatio (sildenafil) jest zatwierdzony przez FDA dla dorosłych z grupy 1 PAH (tętnicze nadciśnienie płucne). Ponadto, sildenafil jest zatwierdzony w Europie przez Europejską Agencję Leków do stosowania u dorosłych i dzieci z nadciśnieniem płucnym.</p> <p>Decyzja oparta o wyniki STARTS's</p> <p>Bezpieczeństwo i / lub skuteczność u dzieci z nadciśnieniem płucnym w terapii skojarzonej jest nieznaną. Wszystkie dzieci były leczone monoterapią sildenafilu.</p> <p>Wyniki badania STARTS-2 nie uwzględniają różnic w ciężkości choroby w chwili włączenia do badania lub podgrup PAH dzieci.</p> <p>Całkowity czas przeżycia dla pacjentów leczonych sildenafilem jest bardzo korzystny w porównaniu z grupą kontrolną historycznych Przeżycie jest również korzystne w obecnych grupach leczonych pacjentów pomimo zgłaszanego związku między wysoką dawką sildenafilu i zwiększoną śmiertelnością.</p>
8.	CCS Consensus Conference 2001 update	Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease	<p>Tylko zalecenia dla pacj. co do zmiany tryby życia;</p> <p>Inh bitory enzymu konwertującego angiotensynę. Dane dostępne w bardzo wybranej grupy 10 pacjentów z sinicze wrodzoną wadą serca nie wykazało zmian w saturacji pomimo subiektywnej poprawy wydolności. Zwolennicy stosowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę u tych pacjentów twierdzą, że zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego zwiększa pojemność minutową serca i tym samym dostarczania tlenu. Liczny jest pogląd, że środki te są potencjalnie niebezpieczne, ponieważ obniżenie oporu naczyniowego bez zmiany oporu naczyniowego płuc i prowadzi do wzrostu od prawej do lewej przecieku. Stosowanie tego leku pozostaje w sferze <u>eksperymentalnej i należy podawać wyłącznie w granicach procesu badawczego prowadzonego pod ścisłą kontrolą.</u></p> <p>Prostacykliny. Ostatnie badania przewlekłego podawania prostacykliny w takich pacjentów wykazało poprawę hemodynam ki (niższe opory płucne</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku												
			<u>i wzrost rzutu serca) oraz nieco zwiększoną zdolność wysiłkową. Konieczne są dalsze badania w tej dziedzinie, zanim zalecenia dotyczące stosowania tych leków u pacjentów może być wykonane.</u>												
9.	ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2004	Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension	<p>Zalecenia są na poziomie CCB i NO Epoprostenol, treprostinil, wziewny iloprost, beraprost BOSE, SITA, AMBRI Pacj z PAH II po terapii CCB mogą odnieść korzyść. Brak reko dla konkretnych leków – należy zachęcać do zgłaszania się do bad. klin Pacj. z PAH III po CCB w długim leczeniu: -BOSE -iv epoprostenol; -s.c treprostinil -wziewny iloproet -beraprost Pacj. z PAH IV: i.v. epoprostenol. Inne dla PAH IV to BOSE, TREPRO, ILO SIL dla PAH, którzy nie poszli na wcześniejsze leczenie, lub nie mają innej dostępnej terapii (C) Terapia skojarzona: Niektóre leki, takie jak fosfodiesterazy inhibitory mogą poprawić i przedłużyć działanie innych, jak prostanoidów. Połączenie może też spowodować interakcje leków i wzrost toksyczności. Aktualnie badanie leczenia epoprostenolem i bosentanem jest w toku. Dzieci: jak dorośli; warfaryna; Pacj. z IPAH – krótkodziałające i.v. epoprostenol, adenosyna, NO; CCB; antykoagulacja warfaryną ;</p>												
10.	PTK 2009	WYTYCZNE DOTYCZĄCE ROZPOZNAWANIA I LECZENIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO	<p><u>WHO FC II:</u> Zalecenie I-A: ambrisentan, bosentan, sildenafil Zalecenie I-B: tadalafil Zalecenie IIa-C: sitaksentan <u>WHO FC III:</u> Zalecenie I-A: ambrisentan, -bosentan, sitaksentan, sildenafil, epoprostenol i.v., inhalacja iloprost Zalecenie I-B: tadalafil, treprostinil s.c., w inhalacji Zalecenie IIa-C: iloprost i.v., treprostinil i.v. Zalecenie IIb-B: baraprost <u>WHO FC IV:</u> Zalecenie I-A: epoprostenol i.v. Zalecenie IIa-C: ambrisentan, -bosentan, sitaksentan, sildenafil, tadalafil, iloprost w inhalacji i i.v., treprostinil s.c., i.v., w inhalacji początkowo leczenie skojarzone Sekwencyjne leczenie skojarzone : Zalecenie IIa-B: ERA, prostanoidy, PDE5</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Metoda leczenia</th> <th colspan="3">Klasa zaleceń i poziom wiarygodności</th> </tr> <tr> <td></td> <th>WHO-FC II</th> <th>WHO-FC III</th> <th>WHO-FC IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antagoniści wapnia</td> <td>I-C a</td> <td>I-C a</td> <td>–</td> </tr> </tbody> </table>	Metoda leczenia	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności				WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV	Antagoniści wapnia	I-C a	I-C a	–
Metoda leczenia	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności														
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV												
Antagoniści wapnia	I-C a	I-C a	–												

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku				
			Antagoniści receptora endoteliny	Ambrisentan	I-A	I-A	IIa-C
				Bosentan	I-A	I-A	IIa-C
				Sitaksentan	IIa-C	I-A	IIa-C
			Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	I-A	I-A	IIa-C
				Tadalafil b	I-B	I-B	IIa-C
			Prostanoidy	Beraprost	-	IIb-B	
				Epoprostenol (i.v.)	-	I-A	I-A
				Iloprost (inhalacje)	-	I-A	IIa-C
				Iloprost (i.v.)	-	IIa-C	IIa-C
				Treprostinil (podskórnice)	-	I-B	IIa-C
				Trepronistil (i.v.)	-	IIa-C	IIa-C
				Trepronistil (inhalacje) b	-	I-B	IIa-C
			Wstępne leczenie skojarzone		-	-	IIa-C
			Leczenie sekwencyjne		IIa-C	IIa-B	IIa-B
			Przedsionkowa steptostomia balonowa		-	I-C	I-C
			Przeszczep płuc		-	I-C	I-C
			<p><i>a Tylko u osób z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności; klasa zaleceń I dla IPAH, dziedzicznego PAH oraz PAH związanego z lekami anorektycznymi, IIa dla APAH.</i></p> <p><i>b Obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej.</i></p> <p>Tętniczne nadciśnienie płucne u dzieci: U dzieci należy rozważyć taką samą diagnostykę i taki sam algorytm terapeutyczny, jak zaleca się u dorosłych (IIa C).</p>				

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
11.	European Medicines Agency October 2009	GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATIONS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	<p>Wskazówki do poprawnej konstrukcji bad. klin. w PAH:</p> <p>Patofizjologia PAH jest złożona i procesy inicjujące są nadal nieznanne. Wzrost naczyniowego oporu płucnego (PVR) jest wieloczynnikowy i obejmuje zwężenie naczyń krwionośnych, obturacyjne przemodelowanie płuc, zapalenie ściany naczyń i zakrzepicę.</p> <p>Konwencjonalne leczenie PAH obejmuje: blokery kanałów wapniowych, leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i tlenu.</p> <p>Dla bardziej zaawansowanych przypadków (NYHA II, III i IV), leki obecnie zarejestrowane na rynku UE obejmują: prostanoidy, selektywne i nie-selektywne antagonistów endoteliny i inhibitory fosfodiesterazy-5</p> <p>Identyfikacja różnych ścieżek zaangażowanych w patogenezie PAH wskazuje na tendencję do zbadania terapii skojarzonej, a nie monoterapii.</p> <p>Empiryczne stosowanie antagonistów wapnia nie powinno być dozwolone.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że prognozą na przyszłość w PAH jest terapia skojarzona, liczba włączonych chorych na konkretnej terapii PAH (Prostanoidy, blokery endoteliny lub PDE) powinna być wystarczająco reprezentatywna.</p>
12.	ACCF/AHA 2009 American College of Cardiology	Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension	<p>Algorytm postępowania został opracowany przez ACCP, European Society of Cardiology, na panelu sympozjum Nadciśnienia Tętniczego Trzeciego Świata w Wenecji w 2003 roku. Warto zauważyć, że dane kliniczne, na których jest oparty dotyczą pacjentów z IPAH i PAH związanych z chorobami tkanki łącznej i nie muszą się przekładać na inne rodzaje PAH.</p> <p>Skojarzona: skuteczność i bezpieczeństwo są aktualnie przedmiotem badań. Dotychczas trwały 3 małe kontrolowane placebo próby na pacj. klll i IV z IPAH i PAH związ. z ch.tk.łącznej dostających dożylny epoprostenol a dodatkowo bosentan, co nie wykazało korzyści klinicznej. Wziewny iloprost był randomizowany placebo na pacj. z bosentanem w wielośrodkowym badaniu. Uzyskano poprawę klasy NYHA 6MW oraz czas do progresji. Jednakże drugie bardzo podobne badanie nie wykazało różnic w żadnym z punktów końcowych. Ostatnio zrANDOMIZOWANO sildenafil z placebo na 267 pacj. dostających epoprostenol dożylny przez 3 mce. Pacj. na sildenafilu doświadczyli poprawy w 6MW, kryteriach sercowych i czasie do progresji. Dalsze badania w tym kierunku wskazane.</p> <p>Dzieci. Z powodu braku badań klinicznych, podobna strategia kliniczna jak u dorosłych jest sugerowana u dzieci z PAH. Jednak bez danych opartych na dowodach, te wytyczne należy stosować z ostrożnością.</p> <p>PAH klasy III kieruje się do leczenia alboantagonistą receptora endoteliny (bosentan), inhibitorem PDE-5, (sildenafil) lub prostanoidami (inhalacji iloprostem).</p> <p>Dzieci klasy IV i klasy III, które nie uzyskują poprawy z antagonisty receptora endoteliny, Inhibitor PDE-5, lub wdychania prostanoidów należy skierować na prostanoid dożylnie (epoprostenol / treprostinil).</p> <p>Skojarzona dzieci. Wraz z pojawieniem się nowych leków ukierunkowanych na mechanizmach działania, terapia skojarzona może stać się atrakcyjną opcją dla dzieci, które nie uzyskały poprawy lub mają pogorszenie w monoterapii. Jednakże dane kliniczne są obecnie ograniczone.</p> <p>Niekontrolowane badania donoszą, że długotrwałe podawanie wysokiej dawki blokerów kanałów wapniowych skutkuje wydłużeniem przeżycia u dzieci, zbliżonym do obserwowanych u dorosłych. Efekty zadowalające (97% przeżycie 5-letnie), jednak nie zawsze jest zachowany długoterminowy efekt (10-letnie przeżycie 81%).</p> <p>Otwarte, niekontrolowane badania z dożylnym epoprostenolem u dzieci z IPAH wykazały przedłużone korzyści kliniczne i hemodynamiczne na ponad 10 lat. Długoterminowo epoprostenol dożylny stosowany jest również z powodzeniem u dzieci z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobą wieńcową, poprawia hemodynamikę i parametrów jakości życia.</p> <p>Dane dotyczące terapii bosentanem dla dzieci są ograniczone. Retrospektywna analiza 86 dzieci z IPAH lub PAH-CHD wykazała korzystne długoterminowe skutki bosentan (mono lub w kombinacji z dożylnym epoprostenolem) i wpływ na funkcjonalne zdolności, hemodynamikę i przetrwanie u dzieci z nadciśnieniem płucnym. Późniejsza analiza kliniczna podgrupy z PAH i CHD wykazała również i poprawę hemodynamiczną podobną do doświadczeń z dorosłych pacjentów z Eisenmengerem.</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
13.	PBS Australia brak daty	Pulmonary arterial hypertension Initial authority application Supporting information	<p>Ambrisentan dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) (WHO) FC III or IV PAH pierwotnej (PPH) ii) WHO FC III or IV PAH wtórnej z ch.tk.łącznej lub <p>Bosentan monohydrate dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) WHO FC III or IV PPH ii) WHO FC III or IV PAH wtórnej z ch.tk.łącznej iii) WHO FC III or IV PAH związanej z wrodzoną wadą włączając Eisenmengera <p>lub</p> <p>Epoprostenol sodium dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) WHO FC IV PPH ii) WHO FC IV PAH wtórnej z ch.tk.łącznej <p>lub</p> <p>Iloprost trometamol dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) WHO FC IV PPH ii) WHO FC IV PAH wtórnej z ch.tk.łącznej iii) WHO FC III or IV PAH wywołanej lekami <p>lub</p> <p>Sildenafil citrate dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) WHO FC III PPH ii) WHO FC III PAH wtórnej z ch.tk.łącznej <p>lub</p> <p>Tadalafil dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) WHO FC III PPH ii) WHO FC III PAH wtórnej z ch.tk.łącznej

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
14.	ACCP/CHEST 2007 the American College of Chest Physicians	Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	<u>WHO FC II PAH:</u> Sildenafil (A) Treprostinil sc (C) Treprostinil iv (C) <u>WHO FC II PAH:</u> Bosentan (A) Sildenafil (A) Epoprostenol iv (A) Iloprost inh. (A) Treprostinil sc (B) Treprostinil iv (C) <u>WHO FC IV PAH:</u> Epoprostenol iv (A) Bosentan (B) Iloprost inh. (B) Sildenafil (C) Treprostinil sc (C) Treprostinil iv (C)
15.	NICE October 2008	Draft scope for the appraisal of drugs for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Sildenafil w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO III klasy czynnościowej, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność w pierwotnym nadciśnieniu płucnym oraz nadciśnieniu płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej (IPAH, FPAH, PAH z ch.tk.łącznej)
16.	ESC Guidelines 2004		NYHA Class III: Endothelin R Antagonists: Bosentan (I A), lub Prostanoid Analogues: Iloprost inh (IIa B), Treprostinil (IIa B), Beraprost (IIb B), lub Continuous IV prostacyclin: Epoprostenol (I A), lub PDE5 inhibitors: Sildenafil (I A) NYHA Class IV: Epoprostenol (I A), Bosentan (IIa B) Treprostinil (IIa B) Iloprost iv (IIa C)

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W wyniku wyszukiwania w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych zidentyfikowano 16 rekomendacji i wytycznych klinicznych postępowania we wnioskowanym wskazaniu. Wcześniejsze (starsze) wskazówki zawierają głównie zalecenia dla pacjentów, co do zmiany trybu życia (CCS 2001) i leczenia prowadzonego na poziomie CCB i NO (ACCP 2004). Sugerują one, że stosowanie pojawiających się nowych leków, w tym (inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę), pozostaje w sferze eksperymentalnej i należy podawać to leczenie wyłącznie w granicach procesu badawczego prowadzonego pod ścisłą kontrolą. Autorzy wskazują, że konieczne są dalsze badania kliniczne w tej dziedzinie (ACCP 2004). SIL wymieniany jest do stosowania u pacjentów z PAH, którzy nie zareagowali na wcześniejsze leczenie, lub nie mają innej dostępnej opcji terapeutycznej (C). Dzieci należy leczyć, jak dorosłych np. warfaryną. (ACCP 2004).

Nowsze wytyczne wymieniają sildenafil, jako opcję terapeutyczną w leczeniu PAH w **monoterapii**, gdzie można stosować: antagonistów endoteliny, prostanoidy, lub receptory 5 fosfodiesterazy (PDE5), co poprawia wyniki zdrowotne u pacjentów z grupa I WHO w PAH. Dowodów na porównanie skuteczności tych poszczególnych grup leków brakuje. Dlatego nie jest możliwe określenie, który z nich jest korzystny z wyboru dla pierwszej linii leczenia. (Blue Cros 2014).

Sildenafil wymienia się, jako opcję w leczeniu PAH WHO FC III (CHEST 2014); SIL – terapia inicjująca przez rok; WHO FC II i III; dzieci jak CHPL (DGPK 2013). Pacjentów z PAH klasy czynnościowej III kieruje się do leczenia albo antagonistą receptora endoteliny (bosentan), inhibitorem PDE-5 (sildenafil) lub prostanoidami (inhalacja iloprostem), (ACCF/AHA 2009). PBS Australia przeznacza SIL dla WHO FC III pierwotnej PAH lub WHO FC III PAH wtórnej z ch.tk.łącznej, tymczasem CHEST 2007 dla WHO FC II PAH (A) lub WHO FC IV PAH (C). NICE 2008 w dokumencie „Draft scope for the appraisal of drugs for the treatment of pulmonary arterial hypertension”, wskazuje na możliwość podawania sildenafilu w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO III klasy czynnościowej, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Wskazano na wykazaną skuteczność w pierwotnym nadciśnieniu płucnym oraz nadciśnieniu płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej (IPAH, FPAH, PAH z ch.tk.łącznej). ESC 2009 wymienia sildenafil do stosowania w terapii **PAH z ch.tk.łącznej, PAH z nadciśnieniem wrotnym**; w rekomendacji z 2004 wymienia sildenafil, jako możliwy do zastosowania w klasie III NYHA, i zastrzega, że nie należy stosować w klasie IV. Podkreśla także możliwe liczne interakcje z innymi lekami i potrzebę monitorowania leczenia pod tym kątem.

PAH z wrodzoną wadą serca (np. Eisenmenger) ESC/ERS GUIDELINES 2009 wskazuje na stosowanie leczenia bardziej opartego na klinicznym doświadczeniu leczącego niż na dowodach, i tylko w specjalistycznych centrach, podkreśla wagę edukacji pacjenta, potrzebę zmiany zachowań. Leczenie antykoagulantami jest kontrowersyjne. BOS jest zaakceptowany w Europie do leczenia Eisenmergera - wydłuża 6MWT i obniża PVR po 16tyg leczenia u pacjentów z WHO FC III. Brak badań dotyczących innych leków. **Stosowanie SIL i TADA do leczenia Eisenmenger jest anegdotyczne.** Są dowody, że dożylne podawanie epoprostenolu daje efekty w postaci poprawy stanu pacjentów z zespołem Eisenmenger. Brak danych, co do innych prostanoidów.

-BOS dla FC III z zespołem Eisenmenger. (I B)

-inne ERAs i **inhibitory PDE5** i prostanoidy **powinny być rozważone w Eisenmengerze (IIa C)**

-terapia skojarzona w leczeniu ZE (IIb C)

Dzieci PAH

Algorytm terapeutyczny stosowany dla dzieci z PAH jest podobny do stosowanego u osób dorosłych, nawet jeśli konkretnych RCT brakuje. Tylko kilka badań zostało przeprowadzonych w celu potwierdzenia dokładnej dawki. (ESC/ERS GUIDELINES 2009).

W zaleceniach PTK 2009 zaznaczono, że w tętniczym nadciśnieniu płucnym **u dzieci** należy rozważyć taką samą diagnostykę i taki sam algorytm terapeutyczny, jak zaleca się u dorosłych (IIa C).

W rekomendacji DGPK 2013 podkreślono, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, dane dotyczące farmakoterapii u dzieci są niewielkie. Stosowanie dostępnych leków u dzieci oparte jest na procedurze u dorosłych pacjentów. Do leczenia IPAH i PAH związanym z wrodzonymi wadami serca i Eisenmenger wymienia się **bosentan**. Zalecenia dla dzieci oparte są na wynikach badań niskiej jakości, jednak wymieniają możliwość **stosowania SIL u dzieci powyżej roku, również w PAH z wadą serca wrodzoną.**

SAPH wymienia sildenafil pośród wielu opcji terapeutycznych i precyzuje dawkowanie: Sildenafil należy dawkować: zacząć od 0.1 mg/kg, stopniowo podnosić o 0.1 mg/kg aż do 0.5 mg/kg co 6 h. U pacj. z ch.serca można zacząć wyżej od 0.5 mg/kg co 6 godz. podnosząc o mg/kg aż do 1.0-1.5 mg/kg. (SAPH 2014).

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Dzieci klasy IV i klasy III WHO, które nie uzyskują poprawy z antagonisty receptora endoteliny, Inhibitora PDE-5, lub wdychania prostanoidów należy skierować na prostanoid dożylnie (epoprostenol / treprostynil).

Wraz z pojawieniem się nowych leków ukierunkowanych na mechanizmach działania, terapia skojarzona u dzieci może stać się atrakcyjną opcją dla dzieci, które nie uzyskały poprawy lub mają pogorszenie w monoterapii. Jednakże dane kliniczne są obecnie ograniczone. ACCF/AHA 2009

W decyzji opartej na badaniu STARTS-2 podkreślono, że bezpieczeństwo i / lub skuteczność SIL u dzieci z nadciśnieniem płucnym **w terapii skojarzonej dzieci z PAH jest nieznana**. Wszystkie dzieci były leczone monoterapią sildenafilu. (PHA 2012).

Termin „**leczenie skojarzone**” oznacza jednoczesne stosowanie więcej niż jednej klasy leków swoistych dla PAH, np. leków z grupy ERA, inhibitorów fosfodiesterazy 5, prostanoidów i nowych substancji. Łączne stosowanie leków, o różnych mechanizmach działania, które mają różne miejsca działania, wydaje się być obiecujące w leczeniu PAH (SAPH 2014).

Z odnalezionych publikacji wynika, że jest ono stosowane w wielu ośrodkach leczących PAH, 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. **Terapia skojarzona** w leczeniu drugiego rzutu z zastosowaniem leków z różnych klas powoduje poprawę wydolności wysiłkowej; dowody do wnioskowania o śmiertelności i pogorszeniu stanu klinicznego są niejednoznaczne. Ponadto, brak jest dowodów, która dana kombinacja leków jest optymalna. (Blue Cros 2014).

Pacjentom z WHO FC IV, w I linii, zaleca się inhalacje z prostanoidów **w skojarzeniu** z antagonistą receptora endoteliny. Dla pacjentów już leczonych: w początkowej terapii dożylnym epoprostenolem, zaleca się dla odmiany równoczesne rozpoczęcie podawania BOSE. Dla **WHO FC III lub IV PAH** z nieakceptowalnym stanem choroby po monoterapii, z **dożylnym epoprostenolem zaleca się SIL lub zwiększenie dawki EPO**. Dla pacjentów **WHO FC III lub IV PAH z niedopuszczalnym lub pogarszającym się stanem klinicznym po leczeniu dwoma klasami leków zaleca się dodatek leku z trzeciej klasy**. (CHEST 2014)

American College of Cardiology (2013) wskazała na doniesienia o próbie dodania SIL do epoprostenolu, co pokazało poprawę po 12 tygodniach w 6MWD i czasie do progresji ponadto dodatkowa inhalacja z treprostynilu u pacjentów na bosentanie albo SIL wykazała poprawę w 6MWD o 20 m i jakości życia.

Chociaż ambrisentan, bosentan i sildenafil zostały zatwierdzone dla pacjentów IV WHO-FC w USA, jedynie niewielka liczba pacjentów była włączona do RCT. Zgodnie z tym, większość ekspertów rozważa te zabiegi, jako drugiej linii u pacjentów ciężko chorych.

Więcej na temat terapii skojarzonej pisze ESC/ERS w GUIDELINES z 2009. Podkreśla odnotowane interakcje podawanych związków. 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 rozpocząć tylko w ośrodkach eksperckich.

DGPK 2013 wskazuje, w odniesieniu do terapii skojarzonych, **że dane odnoszące się do terapii skojarzonej zarówno u dzieci jak i dorosłych z IPAH / HPAH lub PAH związane z wrodzonymi wadami serca są niewystarczające**.

W rekomendacji PHA 2012 opartej na badaniu STARTS-2 podkreślono, że bezpieczeństwo i / lub skuteczność SIL u dzieci z nadciśnieniem płucnym **w terapii skojarzonej jest nieznana**. Wszystkie dzieci były leczone monoterapią sildenafilu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Tabela 160 Rekomendacje refundacyjne

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
1.	CED 2014 June 2014	Ministry of Health and Long-term Care Exceptional Access Program (EAP) EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs Revatio 20 mg PAH	Monoterapia dla pacj z udowodnioną PAH zdefiniowaną, jako ≥ 25 mmHg mean pulmonary artery pressure (mPAP) w prawym sercu, z normalnym ciśnieniem kapilarnym (≤ 15 mmHg) bez ch.płuc. Przypadki dziecięce będą każdorazowo analizowane odrębnie. W monoterapii , dla NYHA III lub IV PAH, idiopatyczna pierwotnej, rodzinna, indukowana, wtórna, wrodzona ch.serca, HIV: refundowane są leki: w rocznej terapii inicjującej Ambrisentan, Bosentan, Epoprostenol; W monoterapii, dwuletniej przypominającej: SIL dla NYHA III PAH (ale nie dla NYHA IV PAH) w idiopatycznej pierwotnej, rodzinnej, indukowanej, wtórnej i wtórnej związanej z ch.tk.łącznej. Tadalafil: j.w. i wrodzonej ch.serca; Trepstinil: NYHA III lub IV PAH, w idiopatycznej pierwotnej, rodzinnej, indukowanej, wtórnej związanej z ch.tk.łącznej. Terapia skojarzona: inicjująca 6-miesięczna: dla pacj. spełniających kryt.włączenia do progr. EAP, odpowiadających na leczenie, po 3 mcach monoterapii bez poprawy do co najmniej NYHA II, lub powyżej 380 m w 6min spacerze lub 66% saturacji w prawym sercu. Leki muszą być z różnych klas. Przypadki dziecięce będą każdorazowo analizowane odrębnie. Odnawiająca roczna: po monoterapii drugim lekiem; może być finansowanie przedłużone o dodatkowe 6mcy; Późniejsza dwuletnia dla wcześniej finansowanych pacj. którzy osiągnęli cele terapii lub przynajmniej poprawę (zapewniona przez rok), lub przez pół roku dla tych bez osiągniętych celów lub choćby poprawy. Skojarzona dla pacj. dodatkowo ubezpieczonych
2.	PHARMAC April 2013	Funding decisions relating to hospital pharmaceuticals	Ambrisentan Tab 10 mg - <i>restricted</i> Tab 5 mg - <i>restricted</i> RESTRICTED 1.Do stosowania u pacjentów z aprobatą specjalistów Panelu PAH; lub 2. w szpitalu do stabilizacji w sytuacjach awaryjnych Bosentan Tab 125 mg - <i>restricted</i> Tab 62.5 mg - <i>restricted</i> RESTRICTED 1.Do stosowania u pacjentów z aprobatą specjalistów Panelu PAH; lub 2. w szpitalu do stabilizacji w sytuacjach awaryjnych Tadalafil Tab 5 mg Tab 10 mg Tab 20 mg Sildenafil Tab 100 mg - <i>restricted</i>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			<p>Tab 20 mg Tab 25 mg - <i>restricted</i> Tab 50 mg - <i>restricted</i> RESTRICTED Jedna z następujących:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Do stosowania u pacjentów z aprobatą specjalistów Panelu PAH lub 2. Do stosowania w oddz. noworodkowych w przetrwałym nadciśnieniu płucnym noworodka (PPHN); 3. Do stosowania w odstawianiu pacjentów z wziewnym tlenkiem azotu; 4. W okresie okołoperacyjnym u chorych chirurgicznych kardiologicznych; 5. W oddziale intensywnej terapii, jako alternatywa tlenu azotu; 6. W szpitalu stabilizacji w sytuacjach nadzwyczajnych; lub 7. Każdy z następujących: <ol style="list-style-type: none"> 7.1. Pacjent ma objaw Raynauda; i 7.2. Pacjent ma ciężkie niedokrwienie (definiowane, jako silny ból wymagający hospitalizacji lub z wysokim prawdopodobieństwem owrzodzenia; wrzody; lub zgorzel); i 7.3. Pacjent ma zalecenie zmiany stylu życia (izolacja właściwa ciała, unikanie ekspozycji na zimno, Wsparcie zaprzestanie palenia, unikanie leków sympatomimetycznych); i 7.4. Pacjent utrzymujących silne objawy pomimo leczenia antagonistami wapnia i azotanów (chyba, że przeciwwskazane lub nie są tolerowane) <p><u>Iloprost</u> Inj 50 mcg in 0.5 ml ampoule Nebuliser soln 10 mcg per ml, 2 ml - <i>restricted</i> RESTRICTED Any of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. For use in patients with approval by the Pulmonary Arterial Hypertension Panel; or 2. For diagnostic use in catheter laboratories; or 3. For use following mitral or tricuspid valve surgery; or 4. In-hospital stabilisation in emergency situations.
3.	HAS 2012 June 2012	Revatio 20 mg, 10, mg Populacja: Dorośli, dzieci z II i III WHO Terapia: b.d.	Dorośli z PAH II i III WHO – skuteczność dla pierwotnej PAH i PAH z ch.tk. łącznej. Dzieci: 1-17 lat skuteczność dla pierwotnej PAH i PAH związanej z wrodzoną wadą serca. Tadalafil: brak wskazań u dzieci Epoprostenol: brak wskazań u dzieci Iloprost: brak wskazań u dzieci Treprostinil: brak wskazań u dzieci Ambrisentan: brak wskazań u dzieci Bosentan: PAH, Eisenmerger, dzieci

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
4.	SMC 2012 October 2012	sildenafil (as citrate) 20mg film-coated tablets and 10mg/mL powder for oral solution (Revatio) Populacja: dzieci	U dzieci w wieku 1-17 lat z PAH: pierwotna PAH i PAH związana z wrodzoną wadą serca.
5.	AWMSG 2012 December 2012	Sildenafil (Revatio) 10 mg/ml powder for oral suspension Populacja: dzieci	Sildenafil (Revatio) 10 mg/ml powder for oral suspension jest rekomendowany jako opcja leczenia PAH u dzieci (1 to 17 lat). Efektywność w zakresie pojemności wysiłkowej i hemodynamiki została udowodniona w pierwotnym PAH i PAH związanym wrodzoną chorobą serca.
6.	HAS 2011 January 2011	REVATIO 20 mg, film-coated tablets Terapia: I linia leczenia	Lek tylko w szpitalu, ograniczenie do specjalistów i/lub oddziałów specjalizujących się w pneumonologii, kardiologii lub chorobach wewnętrznych; Wskazania: "Leczenie pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO, jako klasy II lub III, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność w PAH idiopatycznym i PAH tętnicze związanym ze zwłóknieniem płuc z tkanki choroby łącznej. Mediana przeżycia po leczeniu objawowym wynosi około 2,5 lat dla pacjentów z III klasą czynnościową PAH i 4.8 lat dla tych z II klasą czynnościową PAH. Leczenie w kategorii objawowego. Wskaźnik skuteczność/działania niepożądane jest umiarkowany. Terapia pierwszego rzutu. Nie oczekuje się korzyści dla zdrowia publicznego. Rzeczywista korzyść kliniczna jest umiarkowana. The Transparency Committee wyraża życzenie, by lek był dostępny w apt. otwartych.
7.	HAS 2011 January 2011 Aneks do Aneks powyższego	Aneks do powyższego	Lista produktów objętych porównaniem: ENDOTHELIN ANTAGONISTS - TRACLEER 62.5 mg, 125 mg film-coated tablets – 32 mg, dispersible tablets, bosentan - THELIN 100 mg, coated tablets, sitaxentan - VOLIBRIS 5 mg and 10 mg film-coated tablets, ambrisentan PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS - REVATIO 20 mg, film-coated tablets, sildenafil - ADCIRCA 20 mg, film-coated tablets, tadalafil PROSTACYCLINS - REMODULIN 1 mg/ml, 2.5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml solution for infusion (subcutaneous route), treprostinil sodium - FLOLAN 0.5 mg, 1.5 mg, powder and solvent for solution for injection, epoprostenol sodium - VENTAVIS 10 micrograms/ml, nebuliser solution, iloprost 1. Komitet uważa, że Flolan zapewnia znaczną poprawę rzeczywistą, w leczeniu pacjentów z idiopatycznym PAH i PAH z ch. tkanki w klasie czynnościowej III lub IV. 2. Komitet uważa, że Tracleer zapewnia umiarkowaną poprawę w PAH III lub z wrodzoną wadą serca u pacjentów w klasie czynnościowej II lub III.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			<p>Komitet uważa, że mała poprawa korzyści klin. jest dostarczana przez następujące produkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Volibris, REVATIO i Adcirca w leczeniu idiopatycznego PAH, z ch. tkanki łącznej, u pacjentów w klasie II lub III, -Ventavis i Remodulin w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów w klasie czynnościowej III. <p>3. Wskaźnik skuteczność/działania niepożądane jest umiarkowany dla wszystkich produktów z wyjątkiem Flolan, dla których jest on zaklasyfikowany, jako wysoki. został Thelin (sitaxentan) został wycofany z rynku po przypadkach śmiertelnych hepatotoksyczności.</p> <p>Te produkty lecznicze terapii pierwszego rzutu.</p> <p>W praktyce, prostacykliny wykorzystywane są jako 2 liniowy lek, z wyjątkiem Flolan, który 1st leczenia linia pacjentów z PAH w klasie IV.</p>
8.	AWMSG 2011 October 2011	Treatment of paediatric patients aged 1 year to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease	Z powodu braku uzupełnienia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, sildenafil (Revatio) nie może być zatwierdzony do leczenia PAH u dzieci (1 to 17 lat).
9.	CADTH 2011 December 2011	Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of the Clinical Effectiveness <u>Rapid Response</u> Populacja: dorośli Terapia: Mono Politerapia nie zalecana – b.d.	<p>Porównanie leków stosowanych w terapii kombinowanej vs monoterapia lub plc:</p> <p>Stosuje się trzy klasy leków: prostaglandyny: epoprostenol, treprostinil; inhibitory fosfodiesterazy -5: sildenafil, tadalafil; antagoniści receptora endoteliny: bosentan, ambrisentan.</p> <p>U pacj. nie odpowiadających na monoterapię, z niewystarczającą odpowiedzią, oraz u których wystąpiło pogorszenie w monoterapii, terapia skojarzona może być zastosowana.</p> <p>1. Skuteczność terapii kombinowanej w PAH nie jest jasna z powodu ograniczonej ilości jakości badań RCT. stosowano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sildenafil or tadalafil + bosentan or ambrisentan 2. sildenafil or tadalafil + epoprostenol or treprostinil 3. bosentan or ambrisentan + epoprostenol or treprostinil <p>5 RCT włączono, poprawa była istotna statystycznie w 2/5, lecz kliniczne znaczenie nie jest jasne. brak IS w śmiertelności w porównaniu mono i politerapii. Wiele ograniczeń: mała próba, niejasna alokacja, follow up 3-6 mcy, dwie podgrupy.</p>
10.	SMC 2010 January 2010	Sildenafil, 20mg (as citrate) tablets (Revatio) Populacja: dorośli z II WHO Terapia: b.d.	<p>Pacjenci z PAH w II WHO, pierwotną i związaną z ch.tk.łącznej</p> <p>Skuteczność oparta o bad.z 278 pacj. dawka 20/40/80 3xdz.</p> <p>Ekonomia to minimalizacja kosztów SIL vs AMBRI (por.pośrednie). SIL £6,056 vs AMBRI £21,840 daje oszczędność £15,784. Przewidzenie pacj. z gr. antagonistów receptora endoteliny (AMBRI, BOS, SITA) redukuje koszty od £6,220 do £9,564.</p> <p>The Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK (2008) zawiera opcja dla PAH: SIL lub SITA dla PAH i FC oraz SIL dla FC III PAH. Oddzielny algorytm jest dla PAH związanej z ch.tk.łącznej, gdzie daje się SIL w II-giej linii po bosentanie.</p> <p>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 wskazuje, że dodanie którejś z 5ciu technologii w PAH jest</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie																					
			<p>skuteczniejsze, niż samo supportive care, chociaż dostępne dowody nie pozwalają na odpowiednie porównanie tych technologii ani zastosowanie kombinacji technologii.</p> <p>ERAs (BOS i AMBRI) są zarejestrowane w PAH FC II, to BOS nie jest rekomendowany przez SMC w tym wskazaniu</p> <p>Porównanie kosztów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawka</th> <th>Koszt roczny (£)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sildenafil (Revatio)</td> <td>20mg orally three times daily</td> <td>4,532</td> </tr> <tr> <td>epoprostenol (Flolan)</td> <td>20 to 40 nanograms/kg/minute by continuous i.v.infusion</td> <td>91,000 to 136,500</td> </tr> <tr> <td>iloprost (Ventavis)</td> <td>2.5 to 5micrograms nebulised 6-9 times daily</td> <td>29,698 to 44,548</td> </tr> <tr> <td>ambrisentan (Volibris)</td> <td>5 to 10mg once daily</td> <td>20,033</td> </tr> <tr> <td>sitaxentan (Thelin)</td> <td>100mg orally once daily</td> <td>20,020</td> </tr> <tr> <td>bosentan (Tracleer)</td> <td>125mg orally twice daily (maintenance dose)</td> <td>19,410</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Dawka	Koszt roczny (£)	sildenafil (Revatio)	20mg orally three times daily	4,532	epoprostenol (Flolan)	20 to 40 nanograms/kg/minute by continuous i.v.infusion	91,000 to 136,500	iloprost (Ventavis)	2.5 to 5micrograms nebulised 6-9 times daily	29,698 to 44,548	ambrisentan (Volibris)	5 to 10mg once daily	20,033	sitaxentan (Thelin)	100mg orally once daily	20,020	bosentan (Tracleer)	125mg orally twice daily (maintenance dose)	19,410
Lek	Dawka	Koszt roczny (£)																						
sildenafil (Revatio)	20mg orally three times daily	4,532																						
epoprostenol (Flolan)	20 to 40 nanograms/kg/minute by continuous i.v.infusion	91,000 to 136,500																						
iloprost (Ventavis)	2.5 to 5micrograms nebulised 6-9 times daily	29,698 to 44,548																						
ambrisentan (Volibris)	5 to 10mg once daily	20,033																						
sitaxentan (Thelin)	100mg orally once daily	20,020																						
bosentan (Tracleer)	125mg orally twice daily (maintenance dose)	19,410																						
11.	AWMSG 2010 June 2010	<p>Sildenafil (Revatio) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity</p> <p>populacja dorośli terapia/ linia: brak info</p>	<p>SIL jest rekomendowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (WHO klasie II lub III). Wykazano skuteczność w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego związanego ze zwłóknieniem płuc wyn kającym z chorób tkanki łącznej.</p> <p>Komparatory: Klasa II i III</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abrisentan • Bosentan • Tadalafil (not licensed at the time of this submission) <p>Klasa III tylko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitaxentan <p>Leczenie wykorzystuje głównie 3 klasy terapeutyczne: prostanoidy, antagoniści receptora endoteliny i inhibitory fosfodiesterazy-5 (PDE-5). Są trzy zarejestrowane ERAs (endothelin receptor antagonists) w leczeniu PAH: ambrisentan (Volibris), bosentan (Tracleer) and sitaxentan (Thelin); ostatni jest ograniczony do stosowania tylko u pacjentów z FCIII. Prostanoidy są generalnie przeznaczone dla pacjentów z FCIV.</p> <p>Tadalafil i sildenafil to dwa inhibitory PDE-5 polecane w Wytycznych European Society of Cardiology (ESC) dotyczących leczenia nadciśnienia płucnego. Sildenafil (Revatio) jest jedynym zarejestrowanym inhibitorem PDE-5 licencji w momencie składania wniosku.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS) Task Force Guidelines (2009) zalecają wybór ambrisentanu, bosentanu lub sildenafilu, jako leków dla początkowej/inicjującej (initial) terapii w leczeniu PAH WHO FCII. 2. Są także inne poszczególne leki sitaksentan, epoprostenol dożylnie lub inhalacje iloprostu, które są również polecane dla początkowej inicjującej terapii w leczeniu PAH WHO FCIII. 3. Health Commission Wales, 2007 – SIL to I linia leczenia dla nowozdiagnozowanych PAH. <p>Z powodu braku badań head-to-head, brak propozycji dla pierwszej linii leczenia. Wybór leku zależy od wielu czynników.</p> <p>Minimalizacja kosztów dla ambrisentanu (ARIES 1 i 2) i sildenafilu (SUPER 1) wskazała, że rok leczenia SIL jest tańszy niż AMBRI (£6,283 versus £21,970) Difference per year £15,687. Różnice wyn kają z kosztów nabycia leków.</p>																					

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			HTA dla PAH wskazują na rejestrację SIL dla klasy III PAH. Supportive care wraz z SIL jest bardziej skuteczny i tańszy niż samo supportive care
12.	CED 2010 2010 July	MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION Populacja: dorośli Terapia: <u>druga linia dorosli</u> ; <u>Skojarzona</u>	Terapia skojarzona przewidziana dla pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy po 3 mcach monoterapii; i mają ciśnienie w prawym sercu > 25 mmHg mean pulmonary artery pressure (mPAP), i in. Iloprost nie jest dostępny w Kanadzie. Badanie PACES (Simonneau et al. Ann Intern Med 2008;149(8):521-30) to jedyne dostępne dobrej jakości RCT oceniające skojarzenie epoprostenolu z sildenafiliem. Wskazuje ono na poprawę 6min spaceru, SF-36 (poprawę jakości życia) i wzrost czasu do wystąpienie pogorszenia. Wyniki wskazują, że w terapii skojarzonej może wystąpić dodatkowa korzyść zdrowotna. Brak dobrych badań dla skojarzenia BOS+SIL. Oczekuje się w 2011r publikacji z porównania SIL+BOS vs BOS Brak analiz kosztów efektywności dla ter.skojarzonej, jest ona droga (\$160/dzień (sildenafil plus bosentan) do ponad \$300/dzień (epoprostenol plus bosentan). Leki jak epoprostenol and treprostinil mają dodatkowe koszty jak sprzęt, monitorowanie, opieka pielęgr., koszty infekcji. Niewiele jest badań dla ter. skojarzonej. Ogranicza się refundację dla pacj. których wyniki i postępy zostały zrewidowane i mają ograniczone postępy po monoterapii.
13.	CED 2010 2010 July	Sildenafil (for pulmonary arterial hypertension) SILDENAFIL (Revatio) 20mg tablet Populacja: Dorośli z III WHO	CED rekomenduje SIL do refundacji w ramach program zgodnie z określonymi kryteriami, ponieważ lek wykazał krótkoterminowe korzyści kliniczne i dobry stosunek ceny do jakości u wybranych pacjentów z PAH (III kl. WHO). SIL vs plc poprawia jakość życia. Brak danych długoterminowych o skuteczności i bezpieczeństwie. Brak danych o wpływie na obniżenie śmiertelności. To samo badanie co w CED 2008.
14.	CED 2008 Maj 2008	Sildenafil (for pulmonary arterial hypertension) (Revatio) 20mg Populacja: dorośli z III WHO Monoterapia	CED rekomenduje SIL u pacj. z WHO kl. III PAH z pierwotną lub wtórną ch.tk. łącznej; a udowodnioną PAH większą niż 30 mmHg i in. Nie dotyczy to skojarzenia z bosentanem, epoprostenolem, treprostinilem. Refundacja w ramach programu, zgodnie z kryteriami; SIL wykazuje krótkoterminową korzyść kliniczną i ekonomiczną u wybranych pacjentów. Tylko taką badano. Korzyść długoterminowa i bezpieczeństwo są nieznanne. Jedno RCT 12 tyg. stosowania u 278 pacj. SIL vs plc: IS poprawa w 6cio min. spacerze o 45 m. 28% pacj.z I kl. WHO w gr. SIL i 7% w gr. Plc. Brak IS różnic dla różnych dawek SIL 20/40/80 3xdz. Brak IS różnic w bezpieczeństwie SILvsPlc. Badano efektywność kosztową SIL u pacj. II i III kl. WHO w PAH Efektywność kosztowa SIL dla pacj. WHO class II nie została udowodniona. Dla pacj. III kl. WHO SIL wykazuje rozsądną efektywność kosztową. Brak porównań bezpośrednich dla SIL vs BOS Koszt dzienny SIL to ok. \$CAD 30 na dzień; dla BOS to \$CAD 130 na dzień Z powodu braku dowodów na przewagę któregoś, SIL jest alternatywą dla BOS u pacj. z III kl WHO Z pierwotną lub wtórną ch. tk. łącznej. CED wyraża obawy co do stosowania kombinacji SIL i BOS. Brak danych na to połączenie.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

L.p.	Autorzy	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
15.	PTAC 2007 November 2007	PTAC minutes for web publishing. Sildenafil (Revatio) for pulmonary arterial hypertension	W wyniku analizy badania SUPER-1 oraz SERAPH (porównanie SIL 50 mg TID (n=14) vs BOS 125 mg BID (n=12) przez 16 tygodni, gdzie wyniku uznano za równorzędne) Komitet zauważa, że pomimo braku dowodów na skuteczność kombinacji, podwójne i potrójne terapie łączące inhibitory PDE-5, antagonistów receptora endoteliny i pochodne prostacykliny jest prawdopodobne w praktyce klinicznej. Komitet zauważa, że leczenie sildenafiliem jest obecnie najtańsze dla drugiej linii PAH. Komitet zalecił sildenafil do leczenia nadciśnienia płucnego o wysokim priorytecie. Komitet zaleca, aby dostęp do sildenafilu i wszystkich innych z drugiej linii leczenia PAH był zarządzany przez Panel Wysokiego Kosztu Leczenia, co zapewni większą spójność w dostępie do zabiegów i właściwej diagnozy.
16.	CADTH 2007	sildenafil citrate 20mg tablets dorośli kl.III WHO	CEDAC rekomenduje na tych samych zasadach co BOS dla pacj. z III kl. WHO w pierwotnej lub wtórnej PAH, dla tych co mieli złą odpowiedź na leczenie diuretykami, digoxiną, warfaryną i blokerami kanałów wapniowych. ...
17.	PBAC 2006	Sildenafil Citrate, tablet, 20 mg, Revatio Populacja: Dorośli kl III WHO	Ograniczenie do stosowania w szpitalach PBAC poleca SIL na podstawie minimalizacji kosztów z bozentanem w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego i nadciśnienia płucnego związanego z ch. tkanki łącznej i sclerodermy u pacjentów zaliczonych do kategorii III klasie czynnościowej WHO.
18.	HAS 2006	Revatio 20 mg, film-coated tablet Populacja: dorośli NYHA III; Nie rekomenduje w ter.skojarzonej	Ograniczenie do leczenia szpitalnego przez specjalistów i/lub oddziałów specjalizujących się w pneumologii, kardiologii lub chorobach wewnętrznych European Society of Cardiology dla III FC uważa za możliwe stosowanie w terapii inicjującej BOS lub SIL. Brak porównań pośrednich, ale korzyści ze stosowania wydają się dla obu być jednakowe.
19.	NHS East Lancashire Health Economy	Pulmonary arterial hypertension	SIL i BOSE w leczeniu PAH tylko w ramach opieki specjalistycznej, w wybranych ośrodkach. Bosentan tablets 62.5mg, 125mg Sildenafil tablets 20mg (Revatio brand, NOT Viagra)

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Przeprowadzono przeszukiwanie baz i serwisów internetowych instytucji, stron agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia, w zakresie aktualnych rekomendacji refundacyjnych, dotyczących finansowania sildenafilu we wnioskowanym wskazaniu.

W wyniku przeszukiwania zidentyfikowano 19 rekomendacji refundacyjnych.

Większość instytucji w opublikowanych rekomendacjach refundacyjnych nie odnosi się do dawki lub postaci leku (z wyjątkiem PHARMAC 2013 wymienia wszystkie cztery), często nie jest też określona wymagana kategoria klasyfikacyjna pacjentów z PAH (WHO lub NYHA) (PHARMAC 2013, SMC 2012, AWMSG 2012, CADTH 2011), jednak większość rekomendacji **wymienia II lub III klasę wg WHO sprawności pacjentów (AWMSG 2010, HAS 2011, 2012), jako wskazaną i wymaganą dla zastosowania sildenafilu, z możliwością jego refundacji.** Większość rekomendacji **nie wskazuje na możliwość finansowania terapii skojarzonej.** CED 2014, CED 2008 wprost wymieniają możliwość refundacji sildenafilu **tylko w monoterapii.** Niektóre organizacje **finansują sildenafil tylko w drugiej linii leczenia** (SMC 2010 po bosentanie, PTAC 2007), **inne tylko w pierwszej** (AWMSG 2010, HAS 2011, 2012), pozostałe nie odnoszą się do miejsca sildenafilu w procesie terapeutycznym.

Zalecenia refundacyjne rekomendują sildenafil do finansowania w leczeniu PAH **w większości tylko w ramach opieki specjalistycznej, w wybranych wyspecjalizowanych ośrodkach** (CADTH/CEDAC 2007, PBAC 2006, HAS 2006, 2011, NHS (brak daty), PHARMAC 2013).

Istnieje grupa instytucji rekomendujących możliwość refundacji sildenafilu tylko w ograniczonej populacji pacjentów ze wskazaniem do stosowania u dorosłych z II lub III kl. WHO **w pierwotnym lub wtórnym PAH lub PAH związanym z ch. tkanki łącznej** (HAS 2011, 2012, SMC 2010, CED 2010, CED 2008, CADTH 2007, PBAC 2006).

PTAC 2007 Komitet zauważa, że leczenie sildenafilem jest obecnie najtańsze dla drugiej linii leczenia PAH. Komitet zalecił sildenafil do leczenia nadciśnienia płucnego o wysokim priorytecie.

CED 2010 rekomenduje SIL do refundacji w ramach programu, zgodnie z określonymi kryteriami, pacjentów z PAH (III kl. WHO) z pierwotną lub wtórną ch.tk. łącznej. Terapia skojarzona przewidziana jest tylko dla pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy po 3 mcach monoterapii innymi dostępnymi terapiami i spełniają określone warunki.

Finansowanie w PAH związanym z **wrodzoną wadą serca** (Eisenmerger) umożliwia HAS 2012, SMC 2012 i tylko **u dzieci** w wieku 1-17 lat. CED 2014 informuje o **indywidualnym** rozpatrywaniu wniosków o refundację leczenia PAH u dzieci, AWMSG 2012 finansuje tylko dzieci.

AWMSG 2011 - Z powodu braku uzupełnienia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, sildenafil (Revatio) nie może być zatwierdzony do leczenia PAH u dzieci (1 to 17 lat).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 161 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania wnioskowanej technologii

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Arabia	Saudi SAPH 2014, kwiecień				Tylko dzieci. <u>Skojarzone</u> : b.d. - wydaje się być obiecujące w leczeniu
	USA	Blue Cros 2014 marzec				Monoterapia I WHO w PAH <u>leczenie skojarzone</u> w leczeniu drugiego rzutu
	Europa	CHEST Guideline and Expert Panel Report 2014				SIL w PAH WHO FC III w drugiej linii monoterapii <u>SKOJARZONA</u> : Dla pacj. z dożylnym epoprostenolem zaleca się SIL lub zwiększenie dawki EPO
	USA	American College of Cardiology 2013				sildenafil dla pacjentów IV WHO-FC w USA The PACES próba dodania SIL do epoprostenolu The TRIUMPH inhalacja z treprostynilu u pacjentów na bosentanie albo SIL
	Europa	ESC/ERS GUIDELINES 2009				<u>Eisenmerger</u> : Stosowanie SIL jest anegdotyczne

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
						SIL w PAH z ch.tk.łącznej, z nadciśnieniem wrotnym.
	Niemcy	DGPK DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE 2013				PAH u dzieci: sildenafilu i bosentanu <u>Terapie skojarzone:</u> Dane odnoszące się do terapii skojarzonej zarówno u dzieci jak i dorosłych z IPAH / HPAH lub PAH związane z wrodzonymi wadami serca są niewystarczające. SIL – terapia inicjująca przez rok; WHO FC II i III; dzieci jak CHPL
	Świat	Pulmonary Hypertension Assosiation 2012 sept				FDA: dla dorosłych z PAH Europejska Agencja Leków: u dorosłych i dzieci z PAH. <u>terapia skojarzona:</u> możliwość stosowania nieznana
	Europa	CCS Consensus Conference 2001 update				Tylko zalecenia dla pacj. co do zmiany tryby życia
	USA	ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2004				SIL dla PAH, którzy nie poszli na wcześniejsze leczenie, lub nie mają innej dostępnej terapii (C)
	Polska	PTK 2009				SIL WHO II-IV
	Europa	European Medicines Agency October 2009				wytyczne, jak skonstruować dobre badanie dla PAH
	USA	ACCF/AHA 2009 American College of Cardiology			x	SIL dla PAH klasy III IV
	Australia	PBS brak daty				Sil dla WHO FC III PPH I WHO FC III PAH wtórnej z ch.tk.łącznej
	USA	ACCP/CHEST 2007 the American College of Chest Physicians				WHO FC II PAH: Sildenafil (A) WHO FC IV PAH: Sildenafil (C)
	Europa	NICE October 2008				SIL dla PAH WHO III w pierwotnym PAH i związ. z ch. tk. łącznej
	Europa	ESC Guidelines 2004				NYHA Class III
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CED 2014 June 2014	x			Monoterapia: SIL w NYHA III ale nie NYHA IV Terapia skojarzona: EAP plus lek z innej klasy
	Nowa Zelandia	PHARMAC April 2013		x		Lecznictwo zamknięte
	Francja	HAS 2012 June 2012				Dorośli z II i III WHO: PAH pierwotną i PAH z ch.tk. łącznej. Dzieci: 1-17 lat PAH pierwotną i PAH związana z wrodzoną wadą serca.
	Szkocja	SMC 2012 October 2012				Tylko dzieci: 1-17 lat PAH pierwotną i PAH związana z wrodzoną wadą serca.
	Wielka Brytania	AWMSG 2012 December 2012				Tylko dzieci: 1-17 lat PAH pierwotną i PAH związana z wrodzoną wadą serca.
	Francja	HAS 2011 January 2011				Dorośli z II i III WHO: PAH idiopatyczną i PAH z ch.tk. łącznej w I rzucie; Tylko lecznictwo zamknięte i wysoka specjalistyka

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Wielka Brytania	AWMSG 2011 October 2011				Z powodu braku uzupełnienia dokumentacji
Kanada	CADTH 2011 December 2011				Brak rozstrzygnięcia
Szkocja	SMC 2010 January 2010				Dorośli z II WHO: PAH pierwotną i PAH z ch.tk. łącznej
Wielka Brytania	AWMSG 2010 June 2010				PAH WHO II lub III
Kanada	CED 2010 2010 July				Terapia skojarzona przewidziana dla pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy po 3 mcach monoterapii Terapia skojarzona jest droga (\$160/dzień (sildenafil plus bosentan
Kanada	CED 2010 2010 July				W ramach programu u wybranych pacjentów z PAH III WHO
Kanada	CED 2008 Maj 2008				SIL w monoterapii u pacj. z WHO kl. III PAH z pierwotną lub wtórną ch.tk. łącznej; nie w skojarzonej
Australia	PTAC 2007 November 2007				PAH wysokiego „priorytetu” „pierwszeństwa”
Kanada	CADTH 2007				W drugim rzucie u pacj. z PAH WHO III pierwotną lub wtórną
Australia	PBAC 2006				Tylko leczenie zamknięte; pacjenci kl III WHO PAH pierwotną i związaną z ch. tk. łącznej;
Francja	HAS 2006				Tylko leczenie zamknięte w PAH III FC WHO w terapii inicjującej.
Wielka Brytania	NHS				SIL w PAH tylko w wybranych ośrodkach w ramach opieki specjalistycznej

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 162 Warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA produktu leczniczego Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780

Państwo	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	1127,95	1127,95	100%	Lek stosowany w leczeniu zamkniętym. Wymagana wcześniejsza zgoda.	NIE
Belgia	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	984,16	984,16	100%	Refundacja dla dzieci poniżej 17 roku życia.	NIE
Cypr	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	989,52	989,52	100%	Sildenafil jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO.	NIE

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Państwo	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Dania	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	1637,62	1637,62	BRAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	1128,70	1128,70	65%/35%	Wszystkie wnioski o 65% refundacje są rozpatrywane indywidualnie przez lokalne urzędy ubezpieczeń społecznych. W przeciwnym razie refundacja jest na poziomie 35%.	NIE
Francja	1042,23	1042,23	100%	BRAK	NIE
Grecja	984,16	984,16	100%	BRAK	NIE
Hiszpania	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	1173,40	1173,40	100%	BRAK	NIE
Irlandia	1087,64	1087,64	100%	BRAK	NIE
Islandia	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	1023,51	1023,51	BRAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	1637,62	1637,62	100%	Wymagana jest akceptacja Rady specjalistów dla każdego przypadku. Refundacja pod warunkiem, że inny lek w tym wskazaniu nie jest refundowany.	NIE
Malta	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	1400,33	1400,33	100%	BRAK	NIE
Norwegia	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	1039,05	1039,05	100%	Refundacja w lecznictwie zamkniętym.	Nie dotyczy
Słowenia	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	1275,28	1275,28	100%	BRAK	NIE
Węgry	Brak na rynku	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	943,22	943,22	100%	BRAK	NIE
Włochy	1073,43	1073,43	100%	BRAK	TAK

*Ceny zbytu netto, o których mowa w art. 25 pkt 8 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780 jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%, z wyjątkiem Finlandii. W Austrii i Słowacji finansowanie leku jest ograniczone do lecznictwa szpitalnego, w Austrii i Łotwie wymaga jest indywidualna zgoda, w Bułgarii refundacja dotyczy tylko dzieci do 17 r.z., a w Czechach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO. Tylko w 1 kraju (Włochy) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką **bold**), w 2 nie jest finansowany ze środków publicznych, a w pozostałych 2 nie jest obecny na rynku. Dla Chorwacji informacji nie podano. We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. W Łotwie wymagana jest akceptacja Rady specjalistów dla każdego przypadku a refundacja możliwa pod warunkiem, że inny lek w tym wskazaniu nie jest refundowany, w Słowacji finansowanie ze środków publicznych jest ograniczone do lecznictwa szpitalnego. W żadnym kraju nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Tabela 163 Warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA produktu leczniczego Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;

Państwo	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	2 246,29	2 246,29	100%	Lek stosowany w lecznictwie zamkniętym. Wymagana wcześniejsza zgoda.	NIE
Belgia	2014,17	2014,17	100%	BRAK	NIE
Bułgaria	1804,69	1804,69	100%	BRAK	NIE
Cypr	2256,98	2256,98	100%	BRAK	NIE
Czechy	1689,43	1689,43	100%	BRAK	NIE
Dania	3271,70	3271,70	100%	BRAK	NIE
Estonia	2608,77	2608,77	50%/100%	50%: I27.0 (preskrypcja refundacyjna ograniczona do lekarzy ze specjalizacją: pulmonologia, kardiologia, reumatologia, pediatria). 100%: I27.0 (preskrypcja refundacyjna ograniczona do lekarzy ze specjalizacją: pulmonologia, kardiologia, reumatologia, pediatria po decyzji konsylium).	TAK
Finlandia	2231,40	2231,40	65%	BRAK	NIE
Francja	2075,57	2075,57	100%	BRAK	NIE
Grecja	1741,79	1741,79	100%	BRAK	NIE
Hiszpania	2045,33	2045,33	100%	Refundacja w lecznictwie zamkniętym.	NIE
Holandia	2166,75	2166,75	100%	BRAK	NIE
Irlandia	1958,68	1958,68	100%	BRAK	NIE
Islandia	2016,63	2016,63	100%	Refundacja w lecznictwie zamkniętym.	NIE
Liechtenstein	2833,42	2833,42	100%	BRAK	NIE
Litwa	2608,77	2608,77	100%	BRAK	NIE
Luksemburg	2014,17	2014,17	100%	BRAK	NIE
Łotwa	2629,37	2629,37	BRAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	1679,91	1679,91	100%	Refundacja w	NIE

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Państwo	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
				lecznictwie zamkniętym.	
Niemcy	2688,73	2688,73	100%	BRAK	NIE
Norwegia	1929,52	1929,52	BRAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	2098,41	2098,41	BRAK	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	1742,69	1742,69	100%	BRAK	NIE
Słowacja	1730,56	1801,33	100%	Preskrypcja refundacyjna ograniczona do lekarzy ze specjalizacją: kardiologia.	NIE
Słowenia	2236,17	2236,17	100%	BRAK	TAK
Szwajcaria	2833,42	2833,42	100%	BRAK	NIE
Szwecja	2488,95	2488,95	100%	BRAK	NIE
Węgry	2007,53	2007,53	100%	Preskrypcja refundacyjna ograniczona do lekarzy ze specjalizacją: kardiologia, pulmonologia.	NIE
Wielka Brytania	1847,00	1847,00	100%	BRAK	NIE
Włochy	2137,72	2137,72	100%	BRAK	NIE

*Ceny zbytu netto, o których mowa w art. 25 pkt 8 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040 jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany w 100%, z wyjątkiem Finlandii i częściowo Estonii. W Austrii, Hiszpanii, Islandii i Malcie finansowanie leku jest ograniczone do lecznictwa szpitalnego, w Estonii, Słowacji i Węgrzech ograniczenia dotyczą specjalności lekarskich. Tylko w Estonii i Słowenii stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 2 nie jest finansowany ze środków publicznych. Dla Chorwacji informacji nie podano. We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. W Estonii, Słowacji i Węgrzech ograniczenia refundacyjne dotyczą specjalności lekarskich. Tylko w Estonii stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

11. Uwagi do zapisów programu lekowego

Obecnie funkcjonujący program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” obejmuje:

- leczenie TNP u dorosłych w ramach terapii I rzutu: sildenafilem, bosentanem, tadalafilem oraz terapii II rzutu: bosentanem, iloprostem, treprostinilem, ambrisentanem i terapii skojarzonej (iloprost + sildenafil)
- leczenie TNP u dzieci bosentanem
- kontynuację leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci. [Obwieszczenie MZ]

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Tabela 164 Obowiązujący program lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” - na podstawie załącznika B.31. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
Kryteria włączenia do programu	<p>1. LECZENIE I RZUTU</p> <p>1.1 Leczenie sildenafilem Do leczenia I rzutu sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie cztery następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i więcej. <p>1.2 Leczenie bosentanem Do leczenia I rzutu bosentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) świadczeniobiorcy w III klasie czynnościowej według WHO; 2) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) TNP oraz TNP powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych; 3) wiek 18 lat i powyżej. <p>1.3 Leczenie tadalafillem Do leczenia I rzutu tadalafillem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający wszystkie cztery następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera; 2) III klasa czynnościowa według WHO; 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i więcej. <p>2. LECZENIE II RZUTU</p> <p>2.1. Leczenie bosentanem, iloprostem, trepostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem Do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem, trepostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z tętnicznym</p>	<p>1. Leczenie dzieci bosentanem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia bosentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: <ol style="list-style-type: none"> a) od 2 do 18 roku życia; b) kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia; 2) idiopatyczne i rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne; 3) tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej; 4) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wrodzonych wad serca; 5) zespół Eisenmengera; 6) III klasa czynnościowa według WHO; 7) zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt. <p>2. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci:</p> <p>2.1. Świadczeniodawca przejmujący pacjenta w programie lekowym nie ma obowiązku ponownej weryfikacji rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>2.2. Kontynuacja leczenia substancjami czynnymi i jego monitorowanie oraz ewentualne zmiany terapii po 18 roku życia opierają się na zasadach zawartych w opisie programu lekowego leczenia TNP u dorosłych.</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	<p>nadciśnieniem płucnym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub 2) będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby. <p>1.2. Leczenie ambrisentanem</p> <p>Do leczenia II rzutu ambrisentanem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowana i udokumentowana jedna z poniższych postaci nadciśnienia płucnego: <ol style="list-style-type: none"> a) idiopatyczne nadciśnienie płucne lub b) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenie postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc) oraz 2) po spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) świadczeniobiorcy po nieskutecznym leczeniu I rzutu lub b) świadczeniobiorcy po nieskutecznym leczeniu II rzutu innymi substancjami czynnymi określonymi w programie lekowym, w tym ze złą tolerancją i powikłaniami terapii lub c) niezadowolające wyniki dotychczas stosowanego leczenia wskazujące na potrzebę zmiany dotychczas stosowanej terapii II rzutu lub utrzymywanie się III klasy czynnościowej i spełnienie 2 z 3 poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> – indeks sercowy $\leq 2,4$ l/min/m², – średnie ciśnienie w prawym przedsionku > 10 mm Hg, – saturacja mieszanej krwi żyłnej $\leq 65\%$. 	
Określenie czasu leczenia	Czas leczenia I i II rzutu w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1. LECZENIE I RZUTU</p> <p>1.1. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu sildenafilem:</p> <p>Świadczeniobiorca zostaje wyłączony z leczenia I rzutu sildenafilem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) ostatnio przebyty udaru mózgu; 3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze ($<90/50$ mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nie tętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 7) ciężka niewydolność wątroby; 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	<p>9) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>10) 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>11) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania sildenafilu w czasie ciąży;</p> <p>12) terapii sildenafilem nie prowadzi się u karmiących matek.</p> <p>1.2. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu bosentanem:</p> <p>1) nieskuteczność terapii;</p> <p>2) ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh B lub C;</p> <p>3) Aktywność AspAT lub AIAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AIAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia;</p> <p>4) przebyty udar mózgu;</p> <p>5) zawał mięśnia sercowego;</p> <p>6) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg;</p> <p>7) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;</p> <p>8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>9) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;</p> <p>10) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>11) ciąża lub laktacja.</p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu tadalafillem:</p> <p>Z leczenia I rzutu tadalafillem w ramach programu wyłącza się świadczeniobiorców w przypadku wystąpienia, co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <p>1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii;</p> <p>2) ostatnio przebyty udar mózgu;</p> <p>3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni;</p> <p>4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP;</p> <p>5) stosowanie azotanów organicznych w każdej postaci, lub stosowanie doksazosyny, rifampicyny, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych;</p> <p>6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nie tętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);</p> <p>7) ciężkie zaburzenia funkcji nerek;</p> <p>8) marskość wątroby (klasa C według skali Child-Pugh);</p> <p>9) dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy;</p> <p>10) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>11) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz</p>	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	<p>okresowej kontroli;</p> <p>12) 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>13) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania tadalafilu w czasie ciąży;</p> <p>14) terapii tadalafilu nie prowadzi się u karmiących matek.</p> <p>2. LECZENIE II RZUTU</p> <p>2.1. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu iloprostem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa; 2) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy; 3) niewyrównana niewydolność serca, niekontrolowana przez lekarza; 4) ciężkie zaburzenia rytmu serca; 5) zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy; 6) wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym; 7) stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np.: aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy); 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia; 10) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 11) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania iloprostu w czasie ciąży; 12) terapii iloprostem nie prowadzi się u karmiących matek. <p>2.2. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu treprostinilem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych; 2) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca; 3) ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh C; 4) czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia; 5) wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym; 6) ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej; 7) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy; 8) nieleczona niewydolność serca; 9) ciężkie zaburzenia rytmu serca; 10) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg 11) epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy; 12) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	<p>13) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;</p> <p>14) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>15) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania treprostinilu w czasie ciąży;</p> <p>16) terapii treprostinilem nie prowadzi się u karmiących matek.</p> <p>2.3. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu sildenafilem i bosentanem: zgodne z kryteriami dla leczenia I rzutu sildenafilem i bosentanem.</p> <p>2.4. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu ambrisentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża; 2) kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji; 3) laktacja; 4) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez); 5) wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych AST lub ALT > 3xGGN; 6) klinicznie istotna niedokrwistość przed rozpoczęciem leczenia; 7) nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 8) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 9) stan po przeszczepie płuc lub serca i płuc z ustąpieniem nadciśnienia płucnego; 10) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej w przypadku ujawnienia się już w czasie realizacji programu innej etiologii nadciśnienia płucnego niż w kryteriach włączenia; 11) można rozważyć w zależności od sytuacji klinicznej i dostępności alternatywnych terapii II rzutu w przypadku niezadawalających wyników badań inwazyjnych. <p>2.4.1 W przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy po leczeniu ambrisentanem dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu określonych w programie po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii I rzutu z zastrzeżeniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane ponowne wykonanie cewnikowania serca, na przykład cewnikowanie serca nie jest konieczne, jeżeli od ostatniego badania minęło mniej niż 3 miesiące lub b) w przypadku gdy dotychczasowe leczenie ambrisentanem doprowadziło do poprawy stanu świadczeniobiorcy do II klasy czynnościowej wg WHO świadczeniobiorca może zostać zakwalifikowany do terapii I rzutu określonej w programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. <p>Oceny stabilnej poprawy dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia .</p> <p>Podjęcie decyzji o powrocie do terapii I rzutu należy do lekarza prowadzącego.</p> <p>2.4.2 W przypadku niemożności stosowania u świadczeniobiorcy ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dopuszcza się możliwość zastosowania innej terapii II rzutu określonej w programie po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii II rzutu z zastrzeżeniem - w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane</p>	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	ponowne wykonanie cewnikowania serca. Oceny niemożności stosowania u świadczeniobiorcy ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia.	
Dawkowanie i sposób podawania	<p>1. LECZENIE I RZUTU</p> <p>1.1 Dawkowanie sildenafilu: Należy stosować dawkę 20 mg 3 razy dziennie.</p> <p>1.2 Dawkowanie bosentanu: Leczenie należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Lek należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>1.3. Dawkowanie tadalafilu: Tadalafil stosuje się w dawce 40 mg (2 tabletki po 20 mg) przyjmowane raz na dobę. W uzasadnionych przypadkach, w których konieczna jest modyfikacja dawkowania stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) U świadczeniobiorców w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. b) U świadczeniobiorców z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez świadczeniobiorcę, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę. c) U świadczeniobiorców z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugh), po jednorazowym podaniu dawki 10 mg można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. <p>W ramach terapii I rzutu sildenafil i tadalafil mogą być stosowane zamiennie w zależności m.in. od tolerancji i skuteczności leczenia. Decyzję o zmianie terapii podejmuje lekarz prowadzący na podstawie oceny klinicznej.</p> <p>2. LECZENIE II RZUTU</p> <p>2.1 Dawkowanie bosentanu: Leczenie należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Tabletki należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>2.2 Dawkowanie iloprostu: Dawka na jedną inhalację: 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku słabej tolerancji dawki 5 mikrogramów, dawka ta powinna być</p>	<p>1. Leczenie dzieci bosentanem:</p> <p>1) masa ciała od 20 do 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 31,25 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 62,5 mg dwa razy na dobę; 2) masa ciała większa niż 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 62,5 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 125 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Tabletki należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. U dzieci w wieku powyżej 2 lat optymalna dawka podtrzymująca nie została ustalona w dobrze kontrolowanych badaniach. Jednak dane farmakokinetyczne u dzieci wykazały, że stężenie bosentanu w osoczu u dzieci było zwykle mniejsze niż u świadczeniobiorców dorosłych i nie wzrastało po zwiększeniu dawki bosentanu do poziomu powyżej 2mg/kg dwa razy na dobę. Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że jest mało prawdopodobne, by większe dawki były bardziej skuteczne. Nie można także wykluczyć, że po zwiększeniu dawki u dzieci wzrosło prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących stosunek skuteczności do bezpieczeństwa dawki 2 mg/kg i 4 mg/kg dwa razy na dobę u dzieci. Doświadczenie kliniczne, dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.</p> <p>2. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci: Schemat dawkowania substancji czynnych – na zasadach zawartych w opisie programu lekowego leczenia TNP u dorosłych.</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	<p>zmniejszona do 2,5 mikrograma. 6 do 9 inhalacji na dobę.</p> <p>2.3 Dawkowanie treprostynilu: Lek podaje się w sposób określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dawkowanie leku dostosowane jest do masy ciała - dawka początkowa wynosi 1.25 ng/kg/min. Następnie dawka jest zwiększana w zależności od tolerancji leczenia i efektu klinicznego. Skuteczność leczenia treprostynilem zależy proporcjonalnie od stosowanej dawki leku. Istotny klinicznie efekt leczenia osiąga się zazwyczaj przy dawce około 15 - 20 ng/kg/min</p> <p>2.4 Dawkowanie iloprostu i sildenafilu w terapii skojarzonej: Duoterapia stosowana w przypadku wystąpienia progresji choroby u świadczeniobiorców leczonych w I rzucie sildenafilem lub u świadczeniobiorców znajdujących się w IV klasie czynnościowej w chwili rozpoznania choroby. Dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie. Dawka iloprostu na jedną inhalację: 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów. W przypadku złej tolerancji dawki 5 m krogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8.</p> <p>2.5. Dawkowanie ambrisentanu: Ambrisentan należy przyjmować doustnie w dawce 5 mg raz na dobę. Zwiększoną skuteczność leku stosowanego w dawce 10 mg stwierdzono u świadczeniobiorców w III klasie czynnościowej, jednakże zaobserwowano również zwiększenie obrzęków obwodowych. U świadczeniobiorców z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej uzyskanie optymalnej skuteczności może wymagać stosowania ambrisentanu w dawce 10 mg. Przed rozważeniem zwiększenia dawki do 10 mg należy upewnić się, że dawka 5 mg jest u świadczeniobiorcy dobrze tolerowana.</p> <p>Opcje terapii II rzutu (bosentan; iloprost; treprostynil; ambrisentan; iloprost + sildenafil) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</p>	
Monitorowanie leczenia	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <p>a) ocena klasy czynnościowej według NYHA; b) test 6-minutowego marszu; c) oznaczenie NT-pro-BNP; d) badanie echokardiograficzne.</p> <p>1.2 Badania inwazyjne:</p>	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	<p>badanie hemodynamiczne – (aktualne, wykonane nie więcej niż 8 tygodni lub w przypadku tadalafilu nie więcej niż 4 tygodnie przed kwalifikacją) cewnikowanie prawego serca z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej, testy wazodylatacyjne (z wyłączeniem świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera). Wymóg aktualnego cewnikowania nie dotyczy świadczeniobiorców z zespołem Eisenmengera, pod warunkiem, że kiedykolwiek w przeszłości cewnikowanie zostało wykonane.</p> <p>2. Monitorowanie programu Na monitorowanie programu składa się: a) monitorowanie leczenia w celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, które wymienione są w punkcie 3. Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji świadczeniobiorcy i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ. b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych wg sposobu ujętego w punkcie 4. c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze nadciśnienia płucnego dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p> <p>3.1. Badania nieinwazyjne: 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu; 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych); - wykonuje się co 3 - 6 miesięcy w trakcie uczestnictwa w programie. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3- 6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p> <p>3.1.1. Interpretacja wyników badań nieinwazyjnych. 1) zmiana klasy czynnościowej według NYHA na IV – wskazane jest włączenie terapii II rzutu po wykonaniu badania hemodynamicznego (w przypadku ciężkiego stanu świadczeniobiorcy można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej po włączeniu terapii II rzutu); 2) jeżeli spełnione są dwa z trzech wymienionych niżej warunków: a) klasa czynnościowa III według NYHA; b) dystans 6-minutowego marszu poniżej 380m; c) NT-pro-BNP powyżej 3.400 pg/ml; i rozważane jest włączenie terapii II rzutu świadczeniobiorca powinien mieć wykonane badanie hemodynamiczne. 3) w innych sytuacjach powinna być kontynuowana terapia I rzutu (również w przypadku braku zgody świadczeniobiorcy na badanie hemodynamiczne, z wyjątkiem przypadku zmiany klasy czynnościowej według NYHA na IV (patrz punkt 3.1.1.). 4) W przypadku znacznych rozbieżności w obrazie klinicznym i/lub wynkach wspomnianych testów należy wykonać badanie echokardiograficzne i po uwzględnieniu jego wyniku podjąć decyzję dotyczącą wskazań do badania hemodynamicznego.</p> <p>3.2. Badania inwazyjne: 3.2.1. Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się: - co 12 -24 miesiące; - w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, przed włączeniem terapii II rzutu (z wyjątkiem sytuacji opisanej w 3.1); - jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia (lub jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne) i rozważane jest włączenie terapii II rzutu.</p> <p>3.2.2. Interpretacja wyników badań inwazyjnych:</p>	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

Nazwa programu	LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)	
Świadczeniobiorcy	Leczenie TNP u dorosłych	Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja
	<p>Na niezadowalające wyniki leczenia wskazujące na potrzebę rozważenia zmiany dotychczas stosowanej terapii składa się spełnienie 2 z 3 poniższych warunków w trakcie leczenia lekiem I rzutu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Indeks sercowy $\leq 2,4$ l/min/m²; 2) średnie ciśnienie w prawym przedsionku – powyżej 10 mm Hg; 3) saturacja mieszanej krwi żyłnej $\leq 65\%$. <p>Zmiana terapii w obrębie II rzutu nie wymaga badania hemodynamicznego, zwłaszcza przy utrzymywaniu się IV klasy czynnościowej lub w przypadku progresji z III do IV klasy czynnościowej pomimo stosowanego leczenia II rzutu.</p> <p>4. Sposób przekazywania informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych Informacje będą przekazywane w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>	

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Uwagi analityków AOTM

Uzgodniony projekt programu lekowego (PL) w stosunku do aktualnie obowiązującego programu, dopuszcza stosowanie syldenafilu w monoterapii w populacji pediatrycznej, a także dodatkowo zakłada:

1. dodanie w populacji pediatrycznej terapii skojarzonej („leczenie sildenafiliem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP”);
2. rozszerzenie populacji pacjentów dorosłych poprzez:
 - usunięcie warunku wyłączenia pacjentów z zespołem Eisenmengera;
 - dodanie w kryteriach włączenia II klasy czynnościowej według WHO („II lub III klasa czynnościowa według WHO lub I-II klasa czynnościowa według WHO, jeżeli do czasu ukończenia 18 lat pacjent był skutecznie leczony sildenafiliem”).

Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revatio: „Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilu podawanego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost). Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych zaleca się zachowanie ostrożności. Pomiędzy sildenafiliem a bozentanem istnieje interakcja farmakokinetyczna”.

Wobec powyższego, zapis programu w proponowanym brzmieniu tj. „leczenie sildenafiliem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP”, powoduje dla pacjentów ryzyko, które jest trudne do zdefiniowania wobec braku dowodów naukowych wysokiej jakości i przy nielicznych dowodach niskiej jakości dostępnych jedynie dla części schematów z sildenafiliem w dawkowaniu innym niż w ChPL.

Dodatkowo w ramach terapii skojarzonej u pacjentów dorosłych rozszerzono panel opcji terapeutycznych poprzez usunięcie zapisu mówiącego o możliwości zastosowania schematu syldenafil + iloprost i umieszczenie w jego miejsce zapisu dopuszczającego „leczenie sildenafiliem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP”.

Analitycy AOTM zidentyfikowali również usunięcie części kryteriów wyłączenia z leczenia I rzutu sildenafiliem, tj.:

- „9) brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;
- 10) 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;
- 11) jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania sildenafilu w czasie ciąży;
- 12) terapii sildenafiliem nie prowadzi się u karmiących matek.”

Usunięcie tych kryteriów (poza pkt 9) stoi w sprzeczności z ChPL Revatio i niekorzystnie wpływa na bezpieczeństwo prowadzonej terapii.

Według analityków AOTM, zasadne wydaje połączenie programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafiliem (ICD 10 I27; I27.0)” z obowiązującym programem: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27; I27.0)”, obejmującym pozostałe leki finansowane w TNP.

Uwagi NFZ

W toku prac wystąpiono z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o przedstawienie opinii odnoszącej się do przedmiotowego problemu decyzyjnego w zakresie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, ze szczególnym uwzględnieniem: szacunków dotyczących populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oraz odniesienia się do zapisów programu lekowego. Treść opinii NFZ została przedstawiona poniżej.

„W ocenie Narodowego Funduszu Zdrowia [...] wydzielenie programu zdrowotnego wiąże się z ważnymi konsekwencjami dotyczącymi udzielania świadczeń pacjentom i z tego względu rekomendujemy zachowanie programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w obecnej formule, czyli refundacja wszystkich produktów leczniczych w ramach jednego programu lekowego. Należy zwrócić uwagę, że wydzielenie jednego produktu leczniczego do oddzielnego programu daje świadczeniodawcom możliwość zakontraktowania tylko danego świadczenia i nie obliuguje do kontraktowania innych programów lekowych w

tym samym wskazaniu. A to oznacza, że pacjent, który zakończył leczenie sildenafiliem w ramach proponowanego programu może być zmuszony do znalezienia innego ośrodka, który zakontraktował drugi program lekowy i który zapewni mu leczenie II rzutu w ramach odrębnego programu, przez co naraża się na brak ciągłości leczenia i pogorszenie stanu zdrowia w okresie, kiedy pozostaje poza jakimkolwiek programem. Każdy program lekowy jest odrębnym świadczeniem i na tej podstawie następuje zawieranie umów o realizację programów lekowych. Nie ma zatem możliwości zagwarantowania jednego budżetu na realizację poszczególnych świadczeń. W związku z powyższym rekomenduję pozostawienie leku w aktualnie realizowanym programie.

W odniesieniu do proponowanych zmian dotyczących kryteriów włączenia do i wyłączenia z programu pragnę odnieść się do konkretnych zapisów.

Pkt 1.1. Kryteria włączenia pacjenta do leczenia sildenafiliem w monoterapii

2) II lub III klasa czynnościowa według WHO lub I-II klasa czynnościowa według WHO, jeżeli do czasu ukończenia 18 lat pacjent był skutecznie leczony sildenafiliem;

W przypadku osób dorosłych uwzględnienie pacjentów w II klasie czynnościowej jest zgodne z ChPL, natomiast w przypadku osób w wieku 18 lat, które z racji kontynuacji leczenia mają być włączone do leczenia stosownego dla osób dorosłych (a wcześniej były leczone jako dzieci), ChPL nie wskazuje konkretnie w której klasie czynnościowej pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia. Jeśli natomiast ChPL wskazuje, że osoby dorosłe mogą być leczone dopiero od II klasy czynnościowej, to w przypadku młodych dorosłych również należy przyjąć identyczne postępowanie, gdyż ChPL nie przewiduje innego postępowania. W przypadku pacjentów, u których stan zdrowia uległ poprawie do I klasy czynnościowej być może należałoby rozważyć zastosowanie tańszych terapii, które są stosowane u osób dorosłych w tej samej klasie czynnościowej.

Pkt 1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu sildenafiliem

Usunięto kryteria 9-12, które obowiązują w aktualnie realizowanym programie, brzmiące następująco:

9) *brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;*

10) *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;*

11) *jako działanie zapobiegawcze lepiej jest unikać stosowania sildenafilu w czasie ciąży;*

12) *terapii sildenafiliem nie prowadzi się u karmiących matek.*

W opinii NFZ należy pozostawić powyższe kryteria wyłączenia, ponieważ punkty 10-12 znajdują odzwierciedlenie w ChPL w punkcie 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania („nie zaleca się stosowania sildenafilu w innych formach nadciśnienia płucnego” str. 4) oraz w punkcie 4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację („ze względu na brak danych dotyczących wpływu produktu Revatio na kobiety w ciąży nie zaleca się jego stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, chyba, że stosują one odpowiednie metody antykoncepcji; ze względu na brak danych produktu Revatio nie należy stosować u kobiet ciężarnych, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to bezwzględnie konieczne; str. 8) . Usunięcie zapisów punktów 10-12 zdejmuje z lekarza prowadzącego odpowiedzialność za stosowanie terapii w warunkach, które mogą prowadzić do uszczerbku na zdrowiu. Zasadność utrzymania kryteriów dotyczących zakazu stosowania sildenafilu u kobiet w ciąży potwierdza propozycja kryterium włączenia do programu w populacji dzieci i młodzieży do lat 17 w brzmieniu: „stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt” oraz kryterium wyłączenia z leczenia w tej populacji w brzmieniu: „brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez miesiączkujące dziewczęta”, która obliuguje do zabezpieczenia przed sytuacją stosowania sildenafilu w czasie ciąży i ewentualnego karmienia piersią. Natomiast kryterium zawarte w punkcie 9 wskazuje na istotny czynnik współpracy ze strony pacjenta (*compliance*), który w tej samej mierze co kwalifikacja do leczenia stanowi o sukcesie terapeutycznym, dlatego, że równie ważne co przepisanie leku, jest jego przyjmowanie i nie można – z punktu widzenia płatnika publicznego – sprowadzać leczenia w programie lekowym jedynie do finansowania terapii, bez pewności, że lek będzie przyjmowany zgodnie ze schematem dawkowania przewidzianym w programie, który zapewnia skuteczność terapii.

Ze względu na brak dodatkowych informacji dotyczących ceny produktu leczniczego Revatio oraz planowanej wielkości populacji dzieci i młodzieży proponowanej w projekcie programu, NFZ nie ma możliwości odnieść się do wpływu projektowanych zmian na budżet płatnika.

Zapisy dotyczące dawkowania leku, umożliwiające dostosowanie dawkowania także do odpowiedników produktu leczniczego Revatio można by utrzymać, jeśli istnieje możliwość, że w okresie obowiązywania

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

programu będą mogły być składane wnioski dla leków generycznych, co może ułatwić ich ewentualne włączenie do programu lekowego. Z uwagi na niższe koszty terapii generycznych w interesie płatnika publicznego leży utrzymanie takich zapisów.

W opiniowanym projekcie programu lekowego proponuje się usunięcie punktu 3.1.1. Interpretacja wyników badań nieinwazyjnych oraz punktu 3.2.2. Interpretacja wyników badań inwazyjnych. W opinii NFZ należy utrzymać wspomniane powyżej podrozdziały, ponieważ zawierają one definicję nieskuteczności terapii, która jest podstawą włączenia innej terapii, lub zakończenia leczenia i są ważną podstawą do realizacji programów lekowych. Być może – idąc za praktyką zawartą w innych programach lekowych – interpretację wyników badań należałoby opisać przy okazji definicji „brak odpowiedzi na leczenie”, lub „nieskuteczności terapii”, co ułatwi klinicystom realizację świadczeń.

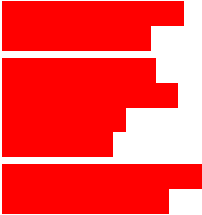

W przypadku przedstawionej propozycji umożliwienia stosowania sildenafilu w terapii łączonej z dowolną inną substancją czynną należy zwrócić uwagę na fakt, że ChPL w punkcie 4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji wskazuje, że „nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo syldenafilu podawanego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost). Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych zaleca się zachowanie ostrożności.” Zatem ocenę zasadności utrzymania proponowanych zapisów należałoby wstrzymać do czasu oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz opłacalności proponowanych schematów leczenia sildenafiliem w terapii skojarzonej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i przedstawienia Rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiotowej kwestii, gdyż ChPL nie daje podstaw do ich utrzymania.”

Uwagi ekspertów klinicznych

Tabela 165 Uwagi ekspertów klinicznych do uzgodnionego projektu programu lekowego

Ekspert	Uwagi własne i do programu lekowego
<p>Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II</p>	<p>W trzech badaniach z randomizacją wykazano korzystny wpływ sildenafilu na wydolność fizyczną i objawy u pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętnicznym. Do pierwszego¹ z tych badań włączono 22 pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym w większości w klasie czynnościowej II (n=18) lub III wg WHO. Dawkę sildenafilu dostosowywano do masy ciała. Wynosiła ona od 25 do 100 mg 3 razy dziennie. W porównaniu z placebo odnotowano wydłużenie czasu wysiłku fizycznego na bieżni, zwiększenie rzutu serca oraz zmniejszenie uczucia duszności i zmęczenia. W dużym badaniu wielośrodkowym opublikowanym w 2005 roku² porównywano wpływ trzech różnych dawek sildenafilu (20 mg, 40 mg, 80 mg 3 razy dziennie) względem placebo na zmianę dystansu 6 minutowego marszu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętnicznym idiopatycznym, w przebiegu chorób tkanki łącznej lub po korekcji wady przeciekowej w klasie czynnościowej II lub III. Po 12 tygodniach leczenia uzyskano pozytywne wyniki dla każdej z dawek. Nie porównywano statystycznie efektu poszczególnych dawek jednak bezwzględny przyrost dystansu u pacjentów przyjmujących sildenafil w dawce 80 mg 3 razy dziennie był tylko o 5 metrów większy niż u pacjentów leczonych dawką 20 mg 3 razy dziennie. W trzecim badaniu³ porównywano wpływ sildenafilu w dawce 25-100 mg 3 razy dziennie u 20 pacjentów z zespołem Eisenmengera lub idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W chwili randomizacji pacjenci znajdowali się w klasie czynnościowej II lub III. W obserwacji uzyskano poprawę w zakresie dystansu 6 minutowego marszu w grupie sildenafilu względem placebo. Podsumowując wyżej wymienione prace należy podkreślić że nie przeprowadzono dotąd bezpośredniego porównania skuteczności różnych dawek sildenafilu (20 mg vs 40 mg vs 80 mg) u dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Nie uzyskano więc dowodów na większą skuteczność dawki 80 mg lub 40 mg w porównaniu z dawką 20 mg w tej grupie.</p> <p>Porównanie różnych dawek sildenafilu przeprowadzono w populacji dziecięcej: Badanie STARTS-1 (Sildenafil in treatment-naive children, aged 1-17 years, with pulmonary arterial hypertension)⁴ było 16 tygodniowym badaniem z randomizacją, kontrolowanym placebo, w którym oceniano skuteczność sildenafilu w dawce małej (10 mg), średniej (10, 20, lub 40 mg w zależności od masy ciała), i dużej (20, 40, lub 80 mg w zależności od masy ciała) u 234 nieleczonych wcześniej dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W badaniu tym pokazano że sildenafil w dawce średniej lub dużej w porównaniu z placebo zwiększał wydolność fizyczną, poprawiał klasę czynnościową WHO oraz parametry hemodynamiczne. Niedawno Barst i wsp⁵ opublikowali wyniki przedłużonej fazy badania STARTS-2, do której włączono pacjentów, którzy ukończyli badanie STARTS-1. Pacjenci, którzy w badaniu STARTS-1 otrzymywali sildenafil kontynuowali wcześniejszą dawkę podczas gdy pacjenci którzy uprzednio otrzymywali placebo zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech dawek. Większość pacjentów miała rozpoznane nadciśnienie płucne w przebiegu wady przeciekowej (67%) ; pozostali chorowali na idiopatyczne nadciśnienie płucne. W chwili włączenia 83% pacjentów znajdowała się w klasie czynnościowej I lub II. Po trzech latach obserwacji przeżycia wynosiły 93%, 96%, 88%, i 92% u pacjentów otrzymujących sildenafil odpowiednio w dawce małej, średniej lub dużej lub stosujących placebo. Po uwzględnieniu zmiennych zakłócających ryzyko zgonu było 4.69 (1.59-13.86) raz większe w grupie dużej dawki sildenafilu niż w grupie placebo i 3.26 (1.19-8.93) raz większe w grupie dużej dawki sildenafilu w porównaniu z grupą z małą dawką sildenafilu. Badanie to przemawia za zrezygnowaniem z dużych dawek sildenafilu w populacji pediatrycznej. Co do dawki małej eksperci podkreślają, że przeżycie pacjentów którzy otrzymywali sildenafil było lepsze niż przeżycie w kohortach z okresu przed wprowadzeniem swojego leczenia w PAH i postulują utrzymanie tego leku w populacji pediatrycznej.</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	<p>Zastosowanie sildenafilu w terapii skojarzonej udowodniono w dwóch badaniach z randomizacją: badaniu PACES w którym sildenafil dołączano do eprostenu u pacjentów z PAH oraz w badaniu, w którym sildenafil dołączano do bosentanu u pacjentów z zespołem Eisenmegera.^{6,7}</p> <p>Piśmiennictwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sastry BK, Narasimhan C, Krishna Reddy N: Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:1149-1153. 2. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148-57. 3. Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary hypertension. Am Heart J 2006;151:851.e1-5. 4. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BK, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2012 Jan 17;125(2):324-34. 5. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, Ivy DD; STARTS-2 Investigators. STARTS-2: long-term survival with oral Sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2014 May 13;129(19):1914-23 6. Simmoneau G, Rubin L, Galie N et al. Addition of sildenafil to longterm intravenous therapy in patients with pulmonary artery hypertension. Ann Intern Med 2008;149:521-30. 7. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Eur Heart J 2010;31:1124-31 <p>wskazanie ewentualnych uwag do treści załączonego programu lekowego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. korzystną zmianą w przedstawionym programie jest możliwość włączenia leczenia u pacjentów w klasie czynnościowej WHO II. Jednak z punktu widzenia dowodów naukowych zapis ten powinien też znajdować się w zapisach programu dla bosentanu, tadalafilu i ambrisentanu 2. warto uszczegółwić przeciwwskazanie do stosowania sildenafilu jakim jest ciężka niewydolność wątroby - chodzi tutaj o klasę Child C. 3. w kryteriach włączenia pacjenta do leczenia sildenafiliem w monoterapii proponuję dodać stwierdzenie " z wyjątkiem zespołu Eisenmegera" gdyż lekiem zalecanym w klasie I (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne) jest tutaj bosentan.
	<p>wskazanie ewentualnych uwag do treści załączonego programu lekowego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proponowałbym w części „SCHEMAT DAWKOWANIA LEKOW W PROGRAMIE” usunięcie ze schematu dawkowania sildenafilu w leczeniu I rzutu – monoterapii punktów 1.2) i 1.3) dotyczących możliwości eskalacji dawki sildenafilu ponad 3 x 20mg, do 3 x 80 mg. Chociaż dawka ta stosowana była w badaniu SUPER z dobrym efektem hemodynamicznym jej długotrwała efektywność w stosunku do kosztów oraz jej bezpieczeństwo nie zostało sprawdzone. Nie jest to też dawka zarejestrowana. Proponuję pozostawienie tylko dawki 3 x 20 mg sildenafilu. 2. Proponowałbym w części „BADANIA DIAGNOSTYCZNE” – w punkcie 1.2 „Badania inwazyjne” modyfikację i uzupełnienie wpisu dotyczącego możliwości odłożenia diagnostycznego cewnikowania prawego serca w przypadku ciężkiego stanu pacjenta. W takiej sytuacji „...cewnikowanie prawego serca kwalif kujące pacjenta do programu można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej pod wpływem włączonej terapii pod warunkiem, że było ono wcześniej wykonane i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego” 3. W przypadku wątpliwości co do wpływu planowanych zmian na budżet programu i konieczności ograniczeń w ich wprowadzaniu w pierwszej kolejności proponowałbym uwzględnić jako opcje oszczędnościową ew. utrzymanie u pacjentów z zespołem Eisenmegera wymogu III klasy czynnościowej jako kryterium włączenia do programu terapeutycznego terapii sildenafiliem. Wskazania te można by rozszerzyć wówczas kiedy pojawi się możliwość obniżenia kosztów takiej terapii wraz z formalnym wprowadzenia do leczenia TNP preparatów generycznych sildenafilu, co poprawiłoby relacje korzyści klinicznych do ponoszonych kosztów .
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przedstawiony do recenzji program zawiera również rozszerzenie możliwości terapii skojarzonej z sildenafiliem. Taką zmianę należy ocenić bardzo pozytywnie, ale należy się liczyć ze zwiększeniem liczby pacjentów leczonych Revatio o kolejne 70 przypadków, które obecnie są leczone generycznym sildenafiliem w skojarzeniu z bosentanem, ambrisentanem i remodulinem 2. Punkt 3.2, kryterium wyłączenia 1. Niefortunne i niespójne jest stwierdzenie, że pacjent powinien być wyłączony z programu leczenia sildenafiliem w przypadku nieskuteczności terapii. W obecnym kształcie programu (tzn. z terapią skojarzoną) w przypadku nieskuteczności pacjent otrzyma dodatkowe leczenie, ale pozostanie w leczeniu sildenafiliem 3. obawy budzi możliwość zwiększenia dawki sildenafilu do 3 x 80 mg. Poza efektem hemodynamicznym osiągniętym w badaniu SUPER nie ma badań potwierdzających przewagę wyższych dawek niż zarejestrowane 3 x 20 mg. Proponuję usunięcie dawki 3 x 80 mg, z ewentualnym pozostawieniem dawki 3 x 40mg z odpowiednim zapisem, że powinna być stosowana w wyjątkowych sytuacjach i ścisłym monitorowaniem - też powikłań ocznych, które w SUPER-1 występowały częściej przy wyższych dawkach sildenafilu. Obecnie sugeruje się raczej stosowanie terapii skojarzonej niż eskalację dawek sildenafilu w przypadku braku pełnej skuteczności dawki standardowej. 4. kolumna 3, punkt 1.2. Proponuję usunięcie zapisu, że cewnikowanie serca przy kwalifikacji może nastąpić po włączeniu leczenia. Nie powinno się rozpoczynać terapii TNP bez potwierdzenia nadciśnienia płucnego w badaniu hemodynamicznym. Program leczenia Revatio dotyczy pacjentów w stanie stabilnym (klasa II i III), więc nie widzę powodów, dla których należałoby cewnikowanie serca przekładać na okres po włączeniu leczenia. 5. proponuję uwzględnić zapis, że pacjenci przechodzący z programu pediatrycznego do części dla

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	<p>dorosłych nie wymagają cewnikowania przy kwalifikacji/włączeniu do programu w ośrodku kardiologicznym dla dorosłych (punkt 1.1.2 w kolumnie 1) – obecnie nie jest to jasne</p> <p>6. proponuję uwzględnić zapis, że przy kwalifikacji do Programu pacjenci z z. Eisenmengera nie wymagają cewnikowania serca, o ile takie zostało wykonane w przeszłości – tak jak w obecnym kształcie programu lekowego dla terapii I rzutu bosentanem</p> <p>6. kolumna 3, punkt 2.2.1. proponuję zamieścić zapis, że rutynowe cewnikowanie co 12-24 miesięcy nie dotyczy pacjentów z TNP związanym z wrodzonymi wadami serca/zespołem Eisenmngera, ze względu na większe ryzyko takiego badania w tej grupie chorych</p>
<p>Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej w Woj. Wielkopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP</p>	<p>Leczenie powinno być refundowane u wymagających tego dzieci z HP w wieku 0-18 roku życia i u pacjentów >18 roku życia, a nie tylko u dzieci od 1 roku życia.</p> <p>Noworodki i niemowlęta z wrodzoną wadą serca i HP będą dla ratowania ich życia za zgodą Komisji Bioetycznej leczone jak dotychczas Sildenafilem, ale za ich leczenie będą musieli zapłacić rodzice.</p>
<p>Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny</p>	<p>Jednocześnie pragnę zauważyć, że w kryteriach kwalifikacji do zastosowania terapii skojarzonej u dzieci użyte sformułowanie (punkt 2.1 podpunkt 1): „po nieskutecznym leczeniu w monoterapii w ramach leczenia I rzutu” jest mało precyzyjne. W związku z brakiem konieczności wykonywania u dzieci kontrolnych cewnikowań prawego serca (co z oczywistych przyczyn jest zrozumiałe) brak jest jednoznacznego (liczbowego) parametru oceniającego nieskuteczność terapii.</p> <p>W związku z powyższym należałoby zdefiniować co rozumiemy pod pojęciem „nieskutecznego leczenia” tętniczego nadciśnienia płucnego, skoro z definicji wiadomo, że ten proces chorobowy niemożliwy jest do wyleczenia.</p> <p>W obowiązującym programie lekowym monitorowanie leczenia opiera się na następujących badaniach nieinwazyjnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocena klasy czynnościowej NYHA, 2. Test 6-minutowego marszu 3. Oznaczenie NT-pro-BNP, 4. Badanie echokardiograficzne. <p>Które z powyższych badań należy uznać za podstawę oceny „nieskuteczności leczenia” i jakie zmiany w tym badaniu uznajemy za istotne? Czy na przykład, brak poprawy w zakresie wyjściowo obniżonego wyniku testu 6-minutowego marszu uznajemy za „nieskuteczne leczenie”, czy dopiero dalsze pogarszanie się tego parametru. Który z parametrów oceny echokardiograficznej uznajemy za element oceny nieskuteczności leczenia (ciśnienie w RV lub PA kalkulowane z badania Dopplera, wymiary i funkcję prawej komory, TAPSE lub inny)?</p> <p>Przydatnym parametrem oceny wydaje się skala czynnościowa NYHA. W tym jednak zakresie jako kryterium włączenia do terapii skojarzonej zaproponowano osiągnięcie przez pacjenta skali IV NYHA. W celu optymalizacji leczenia i osiągnięcia jak najlepszych wyników terapeutycznych u dzieci należy rozważyć jak najszybsze włączenie leczenia skojarzonego u dzieci z brakiem efektu monoterapii. Być może należałoby wprowadzić pogorszenie skali czynnościowej NYHA pomimo dotychczasowego leczenia jako kryterium kwalifikacji do leczenia skojarzonego. Dałoby to szansę szybszego włączenia leczenia skojarzonego dzieci u których stwierdza się pogorszenie mimo stosowanego leczenia (dzieci u których zaobserwowano przejście z klasy II klasy czynnościowej NYHA do III klasy).</p>

12. Własne stanowiska ekspertów

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Tabela 166 Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania wnioskowanego produktu leczniczego w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant wojewódzki – Kardiologia dziecięca Instytut "Centrum Zdrowia Matki Po ki" w Łodzi Klinika Kardiologii</p>	<p>Pach jest schorzeniem dot. Wąskiej grupy pacjentów, gdzie SIL ma dobrze udokumentowane skuteczne działanie poprawiające war. Hemodynamiczne oraz jakość życia</p>	<p>-</p>	<p>Sil jest lekiem dobrze przebadanym o udokumentowanym skutecznym działaniu w nadciśnieniu płucnym poprzez poprawę warunków hemodynamicznych pacjenta oraz jakość życia w populacji pediatrycznej. Dodatkowym atutem jest wygodna forma podania, możliwa do stosowania w warunkach domowych. Cena leku, złożona farmakoterapia i koszty powiązane z chorobą (...) dodatkowo przemawiają za finansowaniem leku ze śr. publ.</p>
<p>Dr n. med. Robert Sabiniewicz, Konsultant Wojewódzki kardiologii dziecięcej, Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdański Uniwersytet Medyczny</p>	<p>Bardzo rzadka jednostka chorobowa, wysokie koszty leczenia i badań kontrolnych (niemożliwe do zaakceptowania przez rodziców dzieci). Brak finansowania ze środków publicznych uniemożliwi leczenie większości dzieci</p>	<p>Jednostka chorobowa o bardzo złym rokowaniu, tendencja do progresji, brak szans na usunięcie procesu chorobowego</p>	<p>Nadciśnienie płucne u dzieci jest chorobą bardzo rzadką o bardzo poważnym rokowaniu. Jej leczenie wymaga właściwie opracowanego i kontrolowanego protokołu i przeprowadzane powinno być w wyspecjalizowanych ośrodkach dysponujących sprzętem, wykwalifikowanym personelem oraz posiadających niezbędne doświadczenie. Leczenie nadciśnienia płucnego u dzieci jest leczeniem bardzo kosztownym zarówno ze względu na cenę preparatów farmaceutycznych jak i zakres badań które powinny być wykonywane w celu oceny wyników i monitorowania leczenia. Objęcie tej terapii programem lekowym gwarantuje właściwą kwalifikację do leczenia jak i należyłą kontrolę procesu leczenia. Brak finansowania ze środków publicznych uniemożliwi leczenie większości dzieci ze względu na bardzo wysokie koszty leczenia niemożliwe do zaakceptowania przez rodziców.</p>
<p>lek. med Wioletta Korzeluch Konsultant wojewódzki – kardiologia dziecięca Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy</p>	<p>SIL jest rekomendowany przez autorów wytycznych klinicznych PTK 2009, ESC/ERS/ISHLT 2009, ACCG/AHA 2009, ACCP 2004/2007. SIL jest rekomendowany przez SMC, AWMSG, i HAS w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH oraz AOTM, CADTH, PBAC bez względu na wiek chorych. sildenafil to lek o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym (randomizowane badanie kliniczne wysokiej jakości); sildenafil stanowi tańszą alternatywę dla aktualnie finansowanego bozentanu; wprowadzenie finansowania syldenafilu będzie generowało oszczędności dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia; wprowadzenie finansowania sildenafilu będzie stanowiło</p>	<p>brak</p>	<p>Syldenafil powinien być finansowany ze środków publicznych, ze względu na fakt, iż stanowi uznaną klinicznie i rekomendowaną przez autorów wytycznych klinicznych i agencje oceny technologii medycznych opcję terapeutyczną dla dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wprowadzenie finansowania syldenafilu będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych w wieku 1-2 r.ż. i/lub w U klasie czynnościowej wg WHO, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej. Wprowadzenie finansowania syldenafilu wiąże się również z oszczędnościami dla budżetu NFZ, które mogą się kumulować na przestrzeni lat. Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów ze względu na możliwość wyboru terapii.</p>

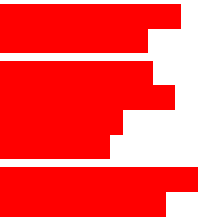
leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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
	<p>odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych w wieku 1-2 r.ż. i/lub w U klasie czynnościowej wg WHO, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej;</p> <p>możliwość wyboru terapii przez lekarza i pacjenta..</p>		
<p>Prof. nadzw. dr hab.n.med. Katarzyna Bieganowska, Konsultant wojewódzki - Kardiologia Dziecięca, Klinika Kardiologii IP CZD</p>	<p>Lek jest zarejestrowany do leczenia nadciśnienia płucnego u dzieci od maja 2012.</p> <p>Jest stosowany w Polsce u dużej liczby dzieci z nadciśnieniem płucnym pomimo braku refundacji.</p> <p>Jest zalecany do stosowania również u dzieci w wytycznych ESC.</p> <p>Prawdopodobnie jest najtańszym lekiem w leczeniu nadciśnienia płucnego</p>	nie dotyczy	<p>Nadciśnienie tętnicze płucne jest ciężką postępującą chorobą poważnie rokującą. Leczenie skutecznie poprawia jakość życia i może je wydłużyć, najczęściej nie obserwuje się poważnych działań niepożądanych podawania leku. Leczenie nadciśnienia tętniczego płucnego u dzieci sildenafilem powinno być refundowane</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Leczenie Sildenafilem powinno być finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Lek jest zarejestrowany do leczenia nadciśnienia płucnego u dzieci od maja 2012 i jest zalecany do stosowania również u dzieci w wytycznych ESC.</p> <p>Jest stosowany w Polsce u dużej liczby dzieci z nadciśnieniem płucnym pomimo braku refundacji.</p> <p>Prawdopodobnie jest najtańszym lekiem w leczeniu nadciśnienia płucnego</p>	nie dotyczy	<p>Uważam, że dzieci mają prawo do refundacji leczenia ciężkiej choroby, jaką jest nadciśnienie płucne Sildenafil jest zarejestrowany u dzieci do leczenia nadciśnienia płucnego a ze względu na koszt leczenia powinien być dostępny w ramach programu terapeutycznego. Wszystkie dane wskazują, że leczenie to skutecznie poprawia jakość życia i może je wydłużyć nie powodując poważnych działań niepożądanych.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Pacjenci dorośli z II klasa WHO</p> <p>Jest to rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego</p> <p>Jest to wieloletni postulat zgłaszany przez środowisko pacjentów z TNP</p> <p>Wcześniejsze rozpoczęcie leczenia TNP zwiększa jego skuteczność.</p> <p>Pacjenci, którzy rozpoczną terapię w II klasie NYHA mogą być dłużej leczeni terapiami doustnymi – tańszymi, bezpieczniejszymi oraz wygodniejszymi w użyciu.</p> <p>Dostępność leku w II klasie NYHA nadaje sens akcji wczesnego wykrywania choroby w populacjach podwyższonego ryzyka (twardzina układowa)</p> <p>Pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera</p> <p>Jak wyżej +</p>	brak	<p>Pacjenci dorośli z II klasa WHO</p> <p>Finansowanie leczenia TNP ze środków publicznych w II klasie czynnościowej uważam za jak najbardziej uzasadnione. Jest to zgodne z wytycznymi postępowania klinicznego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, zgodne z dokumentami rejestracyjnymi Revatio oraz stanowi cenne i oczekiwane uzupełnienie systemu refundacji leków na TNP w Polsce.</p> <p>Pacjenci dorośli z zespołem Eisenmengera</p> <p>Finansowanie uzupełnienia możliwości leczenia pacjentów z zespołem Eisenmengera preparatem Revatio uważam za uzasadnione. Stanowi to cenną alternatywę dla stosowanej obecnie w I rzucie terapii bosentanem, wtedy gdy stosowanie bosentanu jest nieskuteczne lub niemożliwe ze względu na przeciwwskazania lub objawy niepożądane. Jest to również terapia tańsza niż bosentan, chociaż o niższym</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem 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
	Dopuszczenie sildenafilu do terapii zespołu Eisenmengera daje alternatywę chorym, którzy nie tolerują bosentanu (hepatotoksyczność, uczulenia, inne działania uboczne) lub u których bosentan nie jest skuteczny		poziomie zaleceń (IIa/C) w wytycznych postępowania klinicznego
<p>Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii, Klinika Chorób Serca i Naczyń UJ CM w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II</p>	<p>1. W trzech badaniach z randomizacją kontrolowanych placebo wykazano korzystny wpływ sildenafilu na wydolność fizyczną i objawy u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętniczym</p> <p>2. Zastosowanie sildenafilu w terapii skojarzonej udowodniono w dwóch badaniach z randomizacją u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętniczym</p> <p>3. Stosowanie sildenafilu w terapii nadciśnienia płucnego tętniczego u pacjentów znajdujących się w klasie czynnościowej II-IV jest zalecane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne</p>	<p>Nie ma podstaw do finansowania w tętniczym nadciśnieniu płucnym sildenafilu w dawce większej niż 20 mg 3 x na dobę. Nie przeprowadzono dotąd u dorosłych bezpośredniego porównania skuteczności różnych dawek sildenafilu (20 mg vs 40 mg vs 80 mg) u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Nie uzyskano więc dowodów na większą skuteczność dawki 80 mg lub 40 mg w porównaniu z dawką 20 mg w tej grupie.</p> <p>2. Poniżej zacytowano zapis na temat dawkowania sildenafilu wg charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie European Medicine Agency (2014.08.10)</p> <p>"Dorośli: Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomni przyjąć dawkę produktu Revatio, aby zrobił to jak najszybciej, po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej."</p> <p>3. W populacji dziecięcej w długoterminowej obserwacji zastosowanie dawki większej niż 20 mg 3 x dziennie związane było ze zwiększonym ryzykiem zgonu - omówiono szczegółowo w p. 10.</p>	<p>Revatio (Sildenafil) w dawce 3 x 20 mg u dorosłych i w dawce dostosowanej do masy ciała u dzieci powinno być finansowane ze środków publicznych we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej innymi lekami. Leczenie powinno być dostępne dla pacjentów w klasie czynnościowej II, III i IV. Nie ma podstaw do stosowania sildenafilu w dawce większej niż 3 x 20 mg na dobę.</p>
<p>Prof.dr hab.n.med. Aldona Siwińska, Konsultant w dziedzinie Kardiologii Dziecięcej w Woj. Wie kopolskim, Klinika Kardiologii i Nefrologii Dziecięcej I Katedra Pediatrii UMP</p>	<p>Tętnicze nadciśnienie płucne (HP) jest rzadką patologią dotyczącą krążenia płucnego, jednakże w przypadku niepodjęcia leczenia farmakologicznego prowadzi do śmierci dziecka. Do tej pory u dzieci z HP jedynym refundowanym lekiem był Bosentan. Istnieje grupa dzieci, u których dla osiągnięcia efektu leczniczego, konieczne jest zastosowanie terapii skojarzonej lub zastosowanie w monoterapii innego leku. Takim lekiem może być Sildenafil, który już jest stosowany w ramach świadczenia gwarantowanego u pacjentów z HP >18 roku życia.</p> <p>Sildenafil był do tej pory stosowany w okresie okołoperacyjnym u niemowląt i dzieci z wrodzoną wadą serca i HP (zgoda Komisji Bioetycznej UMP), jednakże w przypadku konieczności jego stosowania po</p>		<p>Sildenafil powinien być dostępny dla dzieci z HP i finansowany ze środków publicznych. Jest on aktualnie refundowany w leczeniu HP jedynie u pacjentów >18 roku życia.</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem 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
	<p>wypisaniu ze Szpitala, musieli za lek zapłacić rodzice. Nie wszystkich było na to stać. Efekty leczenia były dobre.</p> <p>Lek ten stosowany był także u niemowląt i dzieci < 2 r.z., których nie można było leczyć Bosentanem, a także u noworodków z HP (zgoda Komisji Bioetycznej UMP).</p>		
	<p><u>Pacjenci dorośli z II klasa WHO</u></p> <p>Rozważana technologia jest zarejestrowana przez EMA do leczenia pacjentów również w II klasie WHO. Rejestracja oparta jest na tym samym badaniu SUPER-1, na którym opiera się rejestracja dla klasy czynnościowej WHO III, które to wskazanie było dotychczas przedmiotem finansowania ze środków publicznych. W badaniu SUPER (Galie et al. NEJM 2005) które doprowadziło do rejestracji leku dawka 3 x 20 mg sildenafilu była równie skuteczna w odniesieniu do głównego punktu końcowego u chorych w klasie I i II jak w II i IV</p> <p>Wytyczne ESC/ERS (EHJ 2009) zalecają stosowanie sildenafilu również w II Klasie czynnościowej WHO z takim samym, najwyższym stopniem rekomendacji I-A co dla klasy III WHO; Dopuszczenia zastosowania sildenafilu do terapii TNP już od II klasy czynnościowej wg WHO –jest bardzo zasadne ze względu na progresywny charakter choroby. Program NFZ ma bardzo odpowiedzialne i precyzyjnie nakreślone kryteria diagnostyczne i kwalifikacyjne, oparte na cewnikowaniu serca; nie ma ryzyka „nadrozpozawalności” TNP. Zweryfikowane to zostało poprzez umiarkowaną dynamikę przyrostu liczby pacjentów w programie. W ciągu przez 6 lat od momentu wprowadzenia go 2008 roku obejmuje opiekę jedynie ok 550 chorych. Jednocześnie rozpoznanie choroby w II klasie czynnościowej oznacza już istniejące bardzo poważne zmiany w krążeniu płucnym. Zostało to udokumentowane w badaniu EARLY (Galie et al. Lancet 2008) , które badało przydatność bosentanu w tej grupie pacjentów</p> <p>Charakterystyka hemodynamiczna pacjentów w II klasie WHO wskazująca na ciężkie początkowe zaburzenia hemodynamiki płucnej zarówno w grupie wylosowanej do aktywnej terapii – kolumna lewa – jak (porównaj norma PVR 80-160 dyn.Sek.cm5) norma ciśnienia płucnego ok 14 mmHg max do 20 mmHg)</p>	<p><u>Klasa II czynnościowa</u></p> <p>Nie widzę takich argumentów</p> <p><u>Zespół Eisenmengera</u></p> <p>Brak bezpośrednich dowodów na skuteczność, domniemanie podobnego działania w związku z podobną patobiologią choroby. Niepewny stosunek korzyści do kosztów u pacjentów w II Klasie czynnościowej WHO, którzy mogą stosunkowo długo nie wykazywać hemodynamicznych cech progresji choroby także bez swojego leczenia</p>	<p>W obu sprawach moje stanowisko jest w pełni zbieżne z przedstawionymi w punkcie 1 i opartymi na opisanych przesłankach. Pragnę podkreślić, że zwracałem uwagę na celowość podobnych modyfikacji programu terapeutycznego wielokrotnie w przeszłości. Jedyną wątpliwość może budzić wdrażanie swojego leczenia chorych z Zespołem Eisenmengera już w II klasie czynnościowej z powodu stosunkowo dobrego rokowania i powolnej progresji hemodynamicznych powikłań choroby u większości pacjentów– patrz uwaga powyżej</p>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem 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
	<p>Równocześnie pomimo stosunkowo niewielkiego zwiększenia liczby pacjentów w programie wcześniejsze leczenie daje większe szanse utrzymania pacjenta w II klasie, z korzyściami zarówno dla pacjenta jak i zwykle dla budżetu programu, bo często na doustnej monoterapii w ramach I rzutu z zastosowaniem najtańszego leku. W kilku badaniach wykazano brak pełnego efektu terapeutycznego u pacjentów, u których wdrożono terapię swoistą po opóźnieniu 3-4 miesięcy spowodowanych ich udziałem w badaniu w grupie placebo</p> <p><u>Zespół Eisenmengera</u></p> <p>Wytyczne ESC/ERS zalecają stosowanie inhibitorów PDE-5, a więc także sildenafilu, u chorych z zespołem Eisenmengera ze stopniem rekomendacji IIa –C (co oznacza „należy rozważyć zastosowanie”), a więc niższym niż bosentan, który na podstawie jednego badania o niewielkiej liczbie populacji otrzymał rekomendację I-B (należy stosować). Zalecenie dla sildenafilu oparte jest na opinii ekspertów i ekstrapolacji wyników badań oraz na traktowaniu wszystkich postaci tętniczego nadciśnienia płucnego jako tożsamy w sensie patofizjologii i skuteczności terapii. Nie ma specyficznego badania poświęconego skuteczności sildenafilu w zespole Eisenmengera. Należy jednak podkreślić, że wskazania rejestracyjne sildenafilu obejmują także tętnicze nadciśnienia płucne, i jedynie opatrzone zostało dodatkowym komentarzem w jakich postaciach dowiedziono jego skuteczności bezpośrednio.</p>		
<p>Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński</p> <p>Konsultant wojewódzki – Kardiologia</p> <p>Klinika Kardiologii UM</p>	<p>Lek I rzutu - drogi ale skuteczny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p>	-	<p>Lek powinien być finansowany ze środków publicznych - dotyczy niewielkiej w skali kraju liczby chorych, stanowiących duży problem terapeutyczny (czas przeżycia chorych nie leczonych wynosi średnio 2-3 lata).</p>

13. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 3.07.2014r., znak MZ-PLA-460-15149-344/BRB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780;

Zgodnie z treścią wniosków refundacyjnych, lek ma być finansowany we wskazaniu: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)”.

Należy zaznaczyć, że wyjściowo podmiot odpowiedzialny wnioskował o objęcie refundacją obu postaci leku Revatio w monoterapii w populacji pediatrycznej z TNP, jednakże w toku procedowania wniosku, projekt programu lekowego uległ zmianie, rozszerzając populację chorych objętą programem (także na populację pediatryczną w terapii skojarzonej i populację dorosłych). Podmiot odpowiedzialny nie dokonał zmiany wniosku ani też nie został do tego wezwany przez organ. Wobec braku zmiany wniosku, na etapie sprawdzania przedłożonych analiz farmakoekonomicznych pod kątem zgodności z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388), Agencja nie wystąpiła o uzupełnienie braków względem wymagań minimalnych, związanych z rozszerzeniem populacji objętej programem, a jedynie dla populacji zgodnej ze wskazaniem we wniosku refundacyjnym.

Zgodnie z korespondencją z Ministerstwem Zdrowia w przedmiotowej sprawie ocena i zgłaszane do MZ niezgodności analiz HTA względem wymagań minimalnych powinny dotyczyć nie wniosku refundacyjnego, lecz uzgodnionego programu lekowego, którego ostateczny kształt zaakceptował wnioskodawca. W świetle tego stanowiska, analizy wnioskodawcy były niepełne, ponieważ dotyczyły jedynie części populacji, o którą program lekowy został rozszerzony na etapie uzgodnień.

Wobec braku analiz wnioskodawcy dla populacji uwzględnionych dodatkowo w programie lekowym, tj populacji:

- dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP leczonych w ramach terapii skojarzonej;
- pacjentów (dorośli i dzieci) z TNP z zespołem Eisenmengera leczonych w ramach monoterapii;
- dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO leczonych w ramach monoterapii;
- dorosłych z TNP leczonych w ramach terapii skojarzonej (rozszerzenie panelu opcji terapeutycznych);

Agencja samodzielnie przygotowała dla każdej z nich: analizę kliniczną, analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet płatnika.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP; ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) cechuje się obecnością przedwłośniczkowego NP (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg, pojemność minutowa - prawidłowa albo zmniejszona), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego NP, np. w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP lub innych sporadycznie występujących chorób.

Stopień zaawansowania choroby ocenia się na podstawie skali czynnościowej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO). Skala ta jest zmodyfikowaną klasyfikacją Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), w której objawy dostosowano do specyfiki chorób prowadzących do NP. Wyróżnia się 4 klasy czynnościowe (FC, ang. *functional class*) wg WHO:

- I. chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

Do rozwoju wysokiego, nieodwracalnego nadciśnienia płucnego prowadzi między innymi **zespół Eisenmengera** (ZE, inaczej: naczyniowa choroba płuc, PVD) będący chorobą wtórną do lewo-prawego przecieku wewnątrz serca lub między pniami tętniczymi i zwiększonego przepływu płucnego.

Opis wnioskowanej technologii

Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafiliem (TNP) (ICD-10I27,127.0)”. Program obejmuje pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do ukończenia 18 r.ż.

Kryteria kwalifikacji do programu dla chorych w wieku od 1 roku do 17 lat obejmują:

- a) W ramach monoterapii (łącznie): zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); wiek: od 1 rok do 17 roku życia; II, III lub IV klasa czynnościowa według WHO; stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt.
- b) W ramach terapii skojarzonej: pacjenci po nieskutecznym leczeniu w monoterapii w ramach leczenia I rzutu lub będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby lub którzy osiągnęli IV klasę czynnościową pomimo dotychczasowego leczenia.

Kryteria kwalifikacji do programu dla chorych dorosłych obejmują:

- a) do monoterapii (łącznie): zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); II lub III klasa czynnościowa według WHO lub I-II klasa czynnościowa według WHO, jeżeli do czasu ukończenia 18 lat pacjent był skutecznie leczony sildenafiliem; brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); wiek pacjenta: 18 lat i więcej.
- b) terapii skojarzonej (leczenie sildenafiliem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP): monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna lub pacjent jest w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby lub osiągnął IV klasę czynnościową pomimo dotychczasowego leczenia lub pacjent osiągnął wiek 18 lat, jeżeli dotychczas był skutecznie leczony terapią skojarzoną w ramach programu lekowego w części dotyczącej leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci.

Czas leczenia sildenafiliem w programie (zarówno dorosłych jak i dzieci i młodzieży) określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.

Odnosnie nieletnich, pacjent zostaje wyłączony z leczenia sildenafiliem (zarówno monoterapia jak i terapia skojarzona) w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów: wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ciężkie zaburzenie czynności wątroby; jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny; retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropath nerwu wzrokowego (NAION); brak stosowania skutecznych metod antykoncepcji przez miesiączkujące dziewczęta.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Pacjent dorosły zostaje wyłączony z leczenia syldenofilem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- w monoterapii: nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórej do TNP; konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafiliem; retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); ciężka niewydolności wątroby; nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; brak współpracy z strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; brak stosowania przez kobiety skutecznej metody antykoncepcji.
- w terapii skojarzonej: nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafiliem; retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); ciężka niewydolności wątroby; nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Alternatywne technologie medyczne

Z opinii ekspertów klinicznych, poproszonych o przygotowanie opinii na temat wnioskowanej technologii wynika, że w tętniczym nadciśnieniu płucnym u chorych w klasie czynnościowej II, jako leki pierwszego wyboru zalecane są: ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil - zalecenie klasy I - oraz podskórny treprostynil, wziewny iloprost. Dla epoprostenolu oraz dla macitentanu wykazano korzystny wpływ na twarde punkty końcowe, takie jak umieralność i chorobowość. Eksperci ubolewają, że oba leki niestety nie są finansowane w Polsce, mimo ich szerokiego użycia w krajach zachodniej Europy i w USA.

W klasie czynnościowej WHO III, jako leki pierwszego wyboru polecane są: ambrisentan, bosentan, epoprostenol, wziewny iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostynil podskórny lub wziewny - klasa wskazań I. Jako leki drugiego rzutu wymienia się: dożylny iloprost oraz dożylny treprostynil - klasa zaleceń IIa.

Do stosowania u dzieci z nadciśnieniem płucnym wymagającym leczenia farmakologicznego eksperci rekomendują bosentan, sildenafil, blokery Ca, iloprost, sporadyczne stosowanie innych terapii: tadalafilu, leków z grupy prostacykliny; leczenie skojarzone bosentanem (w programie) i sildenafiliem, treprostynilem.

Jako terapie rekomendowane do leczenia dorosłych pacjentów z zespołem Eisenmengera eksperci wskazują bosentan (klasa zaleceń I/B) oraz inne leki z grupy ERA, inhibitorów PDE5, prostanoidy, ale z niższym poziomem rekomendacji i siły dowodów (IIa/C).

W zakresie terapii skojarzonej eksperci nie odnieśli się do konkretnych schematów, jednak zaznaczyli że terapia jest stosowana.

Wskazanie te pozostają w zgodzie z odnalezionymi rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych i organizacji ochrony zdrowia, które wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu terapii antagonistami receptora endoteliny (ambrisentan, bosentan, sitaksentan), ze wskazaniem na bosentan, oraz inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil).

Aktualnie na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r., znajdują się następujące technologie alternatywne: Ambrisentanum, Bosentanum, Iloprostum, Sildenafilum, Tadalafilum, Treprostynilum, które finansowane są w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Z analizy tego programu lekowego wynika, że dla poszczególnych subpopulacji chorych z TNP (uwzględnionych w uzgodnionym projekcie programu lekowego) nie są dostępne wszystkie wymienione powyżej technologie.

Skuteczność kliniczna w analizie wnioskodawcy

W ramach analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo syldenofilu (Revatio) stosowanego w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Na podstawie analizy wskazań rejestracyjnych, wytycznych klinicznych i refundacyjnych stwierdzono, że komparatorem dla dabrafenibu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącą aktualną praktykę kliniczną i refundowaną ze środków publicznych jest wemurafenib.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (STARTS-1) wraz z jego kontynuacją (STARTS-2), w których dokonano porównania sildenafilu z placebo.

Dodatkowo do przeglądu włączono 3 opracowań wtórnych i 11 badań niekierowanych jakościowo, badań jednoramiennych dostarczających informacji dotyczących stosowania sildenafilu i bozentanu (komparatora wskazanego przez wnioskodawcę i ekspertów klinicznych)

Ze względu na skąpość dowodów naukowych przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Wiekoszcść pacjentów przyjmujących sildenafil charakteryzowała się wysoką skutecznością w zakresie obniżania klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawy wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą współczynnika pochłaniania tlenu i testu 6-minutowego marszu. Zmiana parametrów hemodynamicznych była zależna od dawki sildenafilu – największe efekty otrzymano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego oraz wskaźnika sercowego podczas stosowania średniej i wysokiej dawki, natomiast dawki niskie nie powodowały istotnych zmian.

Podczas terapii bozentanem u większości chorych obserwowano obniżenie klasy czynnościowej wg WHO oraz poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej za pomocą testu 6-minutowego marszu. Pomimo braku zmian w wynikach kwestionariusza SF-10 pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami uzyskanymi po 12 tygodniach leczenia, wyniki kwestionariusza Global Clinical Impression ocenionego przez opiekuna i lekarza dziecka wskazują na poprawę stanu chorego po zastosowaniu bozentanu. Największe zmiany parametrów hemodynamicznych raportowano w przypadku średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz średniego współczynnika naczyniowego oporu płucnego.

Na podstawie przedstawionych badań można wnioskować o równej skuteczności porównywanych substancji leczniczych w populacji pediatrycznej.

Skuteczność praktyczna w analizie wnioskodawcy

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania w analizie wnioskodawcy

Komunikat U.S. Food and Drug Administration (FDA) wskazuje na zwiększoną śmiertelność podczas leczenia za pomocą sildenafilu w wysokich dawkach (2-4 krotnie wyższych od stosowanych we wskazaniach rejestracyjnych – charakterystyka produktu leczniczego). Stosowanie niskich dawek nie znalazło uzasadnienia ze względu na brak zmian.

Obie substancje lecznicze charakteryzowały się korzystnym profilem bezpieczeństwa. W grupach przyjmujących sildenafil najczęściej raportowano ból głowy, infekcje oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jednak były to zazwyczaj zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i nie powodowały przerwania leczenia. W przypadku bozentanu, oprócz infekcji i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, często obserwowano hipotensję systemową oraz obrzęk, jak również wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Raportowane w badaniach zgony i przyczyny przerwania leczenia najczęściej nie były związane z przyjmowanym lekiem.

Skuteczność kliniczna w analizie AOTM

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Do prospektywnego obserwacyjnego badania Douwes 2014, włączono 24 dzieci z iPAH/HPAH lub PAH-CHD leczonych bosentanem w referencyjnym holenderskim ośrodku w latach 2007-2013, spośród których 15, z powodu klinicznego pogorszenia, otrzymało dodatkowo sildenafil. Retrospektywnie podzielono obserwowaną kohortę na 2 grupy: leczoną monoterapią przez cały okres badania oraz leczoną początkowo bosentanem, a później terapią skojarzoną, i porównano wyniki w celu oceny przydatności dodania sildenafilu do bosentanu.

Wyjściowo, badane grupy nie różniły się między sobą w zakresie rozpoznania, dotychczasowego leczenia, parametrów klinicznych i hemodynamicznych. Pacjenci charakteryzowali się ciężkim PAH z wysokimi wartościami mPAP i PVRi, bez oznak obrzęku płuc. Ponad połowa chorych kwalifikowała się do III klasy wydolności WHO. Szczegółowe rozpoznania analizowanej kohorty przedstawiono w poniższej tabeli. Mediana wieku pacjentów wyniosła 11,3 (6,7-15,3) lat, większość (70,8%) stanowiły dziewczęta.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Mediana czasu trwania monoterapii bosentanem, w grupie pacjentów pozostających na tej terapii przez cały okres badania, wyniosła 5,0 (3,7-6,1) lat, natomiast dodanie sildenafilu u pozostałych pacjentów nastąpiło po 2,6 (0,9-6,4) lat monoterapii bosentanem. Nie podano informacji o długości stosowania terapii skojarzonej.

U 3 z 15 pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną konieczne było dodanie także prostacyklin, z powodu braku poprawy klasy funkcjonalności (z IV klasy) u dwóch pacjentów oraz pogorszenia do IV klasy u jednego pacjenta. Włączenie prostacyklin nastąpiło po 8,0, 39,7 i 40,3 miesiącach. W momencie włączenia prostacyklin pacjenci zostali wyłączeni z analizy wyników w celu nie zawyżania wyników sildenafilu.

Skuteczność wynikająca z dodania do bosentanu sildenafilu została oceniona w zakresie klasy wydolności, testu 6MWD oraz NT-proBNP po 4,5 (3,5-5,1), 9,7 (9,0-11,7), 15,4 (15,0-16,0) i 21,3 (20,2-21,7) miesiącach od momentu włączenia sildenafilu. Oceny dokonano względem wartości sprzed włączenia sildenafilu oraz względem grupy pozostającej na monoterapii bosentanem.

Dodanie sildenafilu do bosentanu zaskutkowało istotną statystycznie poprawą w zakresie testu 6 minutowego dystansu (w każdym z ocenianych okresów) oraz w zakresie klasy funkcjonalnej (po 15 i 21 miesiącach) względem oceny przed włączeniem sildenafilu. Zaobserwowano także niewielki spadek poziomu NT-proBNP, ale bez istotności statystycznej.

W porównaniu z grupą pozostającą na monoterapii bosentanem, pacjenci, którzy otrzymali dodatkowo sildenafil, osiągnęli lepsze lub co najmniej takie same przeżycie bez transplantacji.

Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

Nie odnaleziono randomizowanych badań nowszych niż badania rejestracyjne. Syldenafil w TNP u dorosłych był już przedmiotem oceny Agencji, stanowiącym podstawę do wydania przez Radę Konsultacyjną AOTM Uchwały 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bosentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), sildenafilu (Revatio®) i treprostinilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Uchwała ta była podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ww. leków stosowanych w TNP w ramach programu lekowego. Na dzień dzisiejszy syldenafil jest w tej populacji chorych finansowany ze środków publicznych.

Wobec powyższego odstąpiono od wykonania analizy klinicznej dla tej populacji.

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W badaniu Zhang 2011, prospektywnej, wieloośrodkowej próbie, oceniano długoterminową (do 12 miesięcy) skuteczność stosowania sildenafilu u chorych z zespołem Eisenmenger'a. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: 6-minutowy test marszu oraz saturacja spoczynkowa. Stan pacjenta oceniano co 3-6 miesięcy do czasu pogorszenia w klasie funkcjonalnej.

Do badania włączono 91 pacjentów, jednak 7 zostało utraconych z obserwacji i wyniki przedstawiono dla 84, z których 58 stanowiły kobiety, 26 mężczyzn. Średni wiek włączonych pacjentów wyniósł 28 ± 9 lat (zakres: 14-56); wszyscy reprezentowali na wstępie II-IV klasę niewydolności WHO, przy czym 53% stanowili pacjenci z grupą II. Dominowała etiologia za-zastawkowa (34 VSD, 23 PDA i 2 VSD+PDA vs 25 ASD), która wiązała się z gorszą saturacją spoczynkową ($85 \pm 5\%$ vs $89 \pm 4\%$, $p=0,001$) i wyższym mPAP 83 ± 18 mm vs 70 ± 19 mm; $p=0,004$).

Syldenafil podawano doustnie w stałej dawce 20 mg 3 razy dziennie, długoterminowo, do momentu wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych. Niezależnie, kontynuowano terapię konwencjonalną: diuretykami, warfaryną i digoksyną. Ostatecznie, średni czas leczenia sildenafiliem wyniósł $12,3 \pm 4,3$ mca.

Po 12 miesiącach obserwacji, w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę w średnich wynikach badanej grupy względem wartości początkowych. Średni 6 minutowy dystans zwiększył się z 430 ± 101 m do 486 ± 94 m (różnica: 56 (42; 69); $p<0,0001$), zaś średnia spoczynkowa saturacja wzrosła z $86,4 \pm 5,2\%$ do $88,8 \pm 4,5\%$ (różnica: 2,4 (1,8; 2,9); $p<0,0001$). W zakresie parametrów biochemicznych, stężenie kwasu moczowego w surowicy zmniejszyło się, ale bez istotności statystycznej, natomiast poziom hemoglobiny istotnie statystycznie spadł (różnica: -7,0 (-11; -3); $p=0,002$). Wśród parametrów hemodynamicznych, istotną poprawę w ciągu 12 miesięcy leczenia sildenafiliem odnotowano dla mPAP (-4,7 (-7,5; -1,9); $p=0,001$), QpI (0,6 (0,2; 0,9); $p=0,001$) i PVRi (-474 (-634; -314); $p<0,0001$). Ani mSAP, ani SVRi nie uległy istotnej statystycznie redukcji, aczkolwiek współczynnik PVRi/FSVRi istotnie się zmniejszył (-0,12 (-0,22; -0,01); $p=0,033$).

W badaniu odnotowano także zwiększenie grupy pacjentów w lepszej klasie funkcjonalności w porównaniu do wartości bazowych; udziały w grupach I, II, III i IV wyniosły, odpowiednio: 0%, 53%, 39%, 8% na początku

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

badania, i 8%, 81%, 10% i 1% na końcu badania. Różnica była, według autorów publikacji, istotna statystycznie.

Analiza w podgrupach wykazała, że poprawa w zakresie pierwszorzędných punktów końcowych po 12 miesiącach terapii sildenafilem dotyczy zarówno PAH o etiologii przed-, jak i zastawkowej. Podobne wyniki jak dla populacji ogólnej zaobserwowano także w zakresie parametrów biochemicznych i hemodynamicznych.

Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT (SUPER-1) 1 badanie obserwacyjne (SUPER-2). Ze względu na małą ilość odnalezionych badań wysokiej jakości należy mieć na uwadze że wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

Zgodnie z wynikami badania SUPER-1 podanie syldenafilu w dawce 20mg/3 razy na dobę w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania poprawy o co najmniej jedną klasę czynnościową według WHO.

Głównym celem badania SUPER-2 była ocena bezpieczeństwa terapii. Jednakże na podstawie otrzymanych wyników możliwe jest podtrzymanie danych na temat skuteczności przedmiotowej terapii uzyskanych w badaniu SUPER-1.

Należy zauważyć, że niezbędne jest zachowanie ostrożności przy interpretacji danych z powodu braku grupy kontrolnej i otwartej konstrukcji badania a także większego dawkowania syldenafilu niż zarejestrowane.

Dane dotyczące przeżycia: większość pacjentów (62%) będących w klasie II i klasie III (59%) podtrzymało lub poprawiło klasę czynnościową.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (z czego 4 stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizą) odnoszące się do oceny terapii skojarzonej, w których wymieniono terapie kombinowaną z udziałem sildenafilu (Zhu 2012, Fox 2011, Bai 2011, Pohar 2009, Buckley 2013, Johnson 2011). Na podstawie przeglądów wytypowano badanie dotyczące syldenafilu stosowanego w populacji dorosłych z TNP w ramach terapii skojarzonej. Spośród wyszukanych badań tylko badanie TRIUMPH-1 dotyczy wnioskowanej populacji. Wyniki podane przez autorów uniemożliwiają wnioskowanie na ich podstawie względem subpopulacji.

Skuteczność praktyczna w analizie AOTM

Nie wyszukiwano badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania w analizie AOTM

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

W badaniu Douwes 2014 w odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanych terapii, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych ani wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Dodanie sildenafilu do bosentanu było dobrze tolerowane.

Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

Nie odnaleziono randomizowanych badań nowszych niż badania rejestracyjne. Syldenafil w TNP u dorosłych był już przedmiotem oceny Agencji, stanowiącym podstawę do wydania przez Radę Konsultacyjną AOTM *Uchwały 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego*. Uchwała ta była podstawą wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ww. leków stosowanych w TNP w ramach programu lekowego. Na dzień dzisiejszy syldenafil jest w tej populacji chorych finansowany ze środków publicznych.

Wobec powyższego odstąpiono od wykonania analizy klinicznej dla tej populacji.

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W badaniu Zhang 2011 najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (51%) oraz zaczerwienienie (43%); poza tym raportowano: przekrwienie błony śluzowej nosa (6%), biegunka (2%), niestrawność (2%), ból kończyny (2%), wysypka skórna (1%), bóle mięśni (1%). Większość działań niepożądanych miało charakter łagodny i przejściowy; większość także wystąpiła w trakcie pierwszych 2 tygodni leczenia.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu ani przeszczepu serca/płuc. U 8 pacjentów (9,5%; 6 w klasie III i 2 w klasie II WHO) konieczna była hospitalizacja (n=10) z powodu: zapalenia płuc (n=6), krwioplucia (n=2), postępującej niewydolności prawokomorowej (n=2).

Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

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. Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem syldenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa syldenafilem była więc dobrze tolerowana przez pacjentów.

Zgodnie z wnioskowaniem z raportu EMA, profil bezpieczeństwa był na ogół podobny w grupie pacjentów w bazowej II i III klasie WHO FC. Jak można było oczekiwać, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane i zgony częściej odnotowano u pacjentów w III klasie czynnościowej. Sildenafil był na ogół dobrze tolerowany. Zgłaszane działania niepożądane były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi sildenafilu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: ból głowy, niestrawność, biegunka i zaburzenia widzenia. Większość z nich (przyczynowość i wszystko związane z leczeniem) były łagodne lub o umiarkowanym nasileniu. Liczba pacjentów zrekrutowanych do badania SUPER-1, która była w klasie FC II i u której podawano sildenafil 20 mg wynosiła 24 osoby co w ocenie EMA wyklucza jakiegokolwiek rzetelne wnioski. Ogólnie można zauważyć, że częstotliwości występowania takich działań niepożądanych jak ból głowy, zawroty głowy i ból brzucha były wyższe w FC II (41,7%, 16,7% 12,5%) w porównaniu z grupą FCIII (30%, 0 i 0 odpowiednio) lub podobna do grupy placebo (21,9%, 6,3% i 3,1% odpowiednio). Nie odnotowano zgonów. Pojedynczy przypadek przerwania leczenia w grupie FC II nie został uznany za związany z sildenafiliem. W jednym przypadku poważnego działania niepożądanego (dysfunkcja lewej komory) uznano je za związane z sildenafiliem.

EMA uznała, że informacje na temat profilu bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów są ograniczone. Niemniej jednak z uwagi na specyfikę choroby i jej ciężkość, trudności z diagnozą, możliwą progresję do klasy II i III, stosunek ryzyka do korzyści jest pozytywny.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (z czego 4 stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizą) odnoszące się do oceny terapii skojarzonej, w których wymieniono terapie kombinowaną z udziałem syldenafilu (Zhu 2012, Fox 2011, Bai 2011, Pohar 2009, Buckley 2013, Johnson 2011). Na podstawie przeglądów wytypowano badanie dotyczące syldenafilu stosowanego w populacji dorosłych z TNP w ramach terapii skojarzonej. Spośród wyszukanych badań tylko badanie TRIUMPH-1 dotyczy wnioskowanej populacji. Sposób prezentacji wyników (łącznie dla SIL i BOS) uniemożliwia wnioskowanie na ich podstawie. Wskazano, że w tej podgrupie zmiany w odniesieniu do punktu końcowego 6MTW nie były istotne statystycznie (9 m w 12 tygodniu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP - monoterapia

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z bozentanem (Tracleer®, Actelion).

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, w ramach której porównał sildenafil (technologia wnioskowana) z bozentanem (technologia alternatywna). Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy, wobec czego nie dyskutowano efektów zdrowotnych i kosztów.

Wnioskodawca uwzględnił koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Wnioskodawca dokonał założenia na podstawie pozyskanych opinii ekspertów klinicznych, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Roczny koszt stosowania syldenafilu z perspektywy płatnika publicznego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym oszacowano na [redacted], natomiast bozentanu na [redacted]. Oszacowany koszt monoterapii syldenafilem jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o [redacted].

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Koszty związane ze stosowaniem syldenafilu są niższe niż koszty bozentanu niezależnie od przyjętego wariantu analizy, wobec czego cena zbytu netto Revatio, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero, dla postaci tabletki musiałaby być 3,6-krotnie (2,5-5,0) wyższa od wnioskowanej, natomiast dla postaci proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 2,9-krotnie (2,0-4,0).

Największy wpływ na oszacowania miał odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach masy ciała, który bezpośrednio wpływał na wielkość dawki dobowej leków.

Wobec wprowadzenia na wykaz leków refundowanych nowych produktów leczniczych zawierających bozentan i zmianą wysokości limitu finansowania, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Przy uwzględnieniu założeń wnioskodawcy, w analizie podstawowej roczny koszt zakupu leku zawierającego bozentan dla 1 chorego wyniesie 41 383 PLN, zaś łączny koszt rocznej terapii wyniesie 43 151 PLN. Oszacowany roczny koszt monoterapii syldenafilem z perspektywy płatnika publicznego w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o 16 058 PLN. Uwzględnienie zmiany ceny bozentanu nie zmienia wniosku z analizy – syldenafil pozostaje technologią tańszą od komparatora.

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Ponieważ uzgodniony projekt programu lekowego obejmuje także stosowanie syldenafilu w terapii skojarzonej w populacji pediatrycznej, zaś wnioskodawca nie przedstawił w swoich analizach oszacowań dla terapii skojarzonej, Agencja przeprowadziła ocenę kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w terapii skojarzonej w leczeniu populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP.

W ramach analizy AOTM porównywano syldenafil w terapii dodanej do bozentanu z monoterapią bozentanem, z uwagi na fakt, że ta technologia alternatywna jest aktualnie refundowana w populacji pediatrycznej i odnalezione badanie porównujące ten schemat terapii (Douwes 2014). Analizę kosztów-żyteczności przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną. W analizie przyjęto horyzont czasowy zgodny z maksymalnym okresem follow-up w badaniu Douwes 2014, który był równy 21 miesięcy (dla n=6), przy czym nie zastosowano dyskontowania z uwagi na bardzo krótki horyzont czasowy i mały wpływ dyskontowania na wyniki. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu i podania leków oraz kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), w zależności od przyjętej użyteczności stanu zdrowia, wynosi w analizie podstawowej od około 292,2 tys. PLN/QALY (Meads 2008) do około 916,9 tys. PLN/QALY (Keogh 2007) i przekracza wysokość progu opłacalności ustalonego ustawowo dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego aktualnie 111 381 PLN.

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmienia wniosku z analizy podstawowej, technologia pozostaje nieefektywna kosztowo.

Po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w analizie podstawowej nie jest większy od ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, równego trzykrotności PKB (aktualnie 111 381 PLN), wynosi:

- 198,73 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- 99,37 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

Po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio, przy której stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w analizie podstawowej nie jest większy od ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych, równego trzykrotności PKB (aktualnie 111 381 PLN), wynosi:

- 731,72 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- 365,86 PLN dla Revatio, sildenafilu citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

W związku z faktem, że nie odnaleziono dowodów naukowych nowszych niż badania rejestracyjne, a koszt refundacji syldenafilu dla płatnika publicznego nie ulegnie zmianie w stosunku do obecnie ponoszonego kosztu refundacji w populacji chorych z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera, która jest leczona w ramach aktualnie obowiązującego PL, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafilem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z zespołem Eisenmengera, Agencja przeprowadziła ocenę kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji.

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych przez analityków AOTM odnaleziono przegląd sytematyczny Said 2013 oraz wielośrodkowe prospektywne badanie bez zaślepienia Zhang 2011. Autorzy obu publikacji stwierdzają zgodnie, że poprawa w wynikach dystansu 6-minutowego marszu (6MWD) po 12-miesięcznej terapii syldenafilem jest zbliżona do poprawy uzyskanej w badaniu BREATHE-5 dla bozentanu. Wobec wniosków autorów publikacji, przyjęto założenie o porównywalności syldenafilu i bozentanu, wykonując analizę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy, wobec czego nie dyskutowano efektów zdrowotnych i kosztów. Uwzględniono koszty zakupu i podania leków oraz koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące.

Roczny koszt terapii syldenafilem w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)” z perspektywy płatnika publicznego w populacji dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera oszacowano na 32 820 PLN, natomiast bozentanu na 70 603 PLN. Oszacowany koszt monoterapii syldenafilem jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o 37 783 PLN.

Wobec założeń przyjętych do analizy podstawowej i braku innych danych, nie było możliwe przeprowadzenie analizy wrażliwości.

Zgodnie z obliczeniami, cena zbytu netto Revatio dla postaci tabletki, przy której różnica między kosztem syldenafilu, a kosztem bozentanu jest równa zero, wynosi 4 616,60 PLN i jest wyższa od zaproponowanej we wniosku refundacyjnym.

Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

W związku z faktem, że na etapie procedowania wniosku refundacyjnego dla leku Revatio, populacja objęta programem lekowym leczenia TNP syldenafilem uległa poszerzeniu o subpopulację dorosłych chorych z TNP z II klasą czynnościową (FC) wg WHO, Agencja przeprowadziła ocenę opłacalności stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu tej populacji chorych.

W ramach analizy AOTM porównywano syldenafil i placebo, z uwagi na fakt, że obecnie w tej populacji nie jest refundowana żadna inna technologia medyczna. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną, wykonując analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost utility analysis), do której przyjęto dożywotni horyzont czasowy równy 25 lat. Zastosowano dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Uwzględniono koszty zakupu i podania SIL oraz koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. 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. Według badania SUPER-2 zdarzenia niepożądane związane z podawaniem syldenafilu, występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, terapia długoterminowa syldenafilem była więc dobrze tolerowana przez pacjentów. Wobec powyższego przyjęto założenie, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych stanowią koszty nieróżnicujące. Koszty po stronie placebo przyjęto jako równe zero.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), w zależności od przyjętej użyteczności stanu zdrowia, wynosi od min. równego około 65,2 tys. PLN/QALY (Kirsch 2000 - 2 letnie TTO) do max. równego około 76,1 tys. PLN/QALY (Keogh 2007).

Na podstawie wyników analizy można wnioskować, że w populacji pacjentów dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO terapia syldenafilem w porównaniu z placebo jest efektywna kosztowo, tj wartość ICUR nie przekracza ustawowego progu efektywności kosztowej dla technologii medycznych.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Przy wartości ICUR dla porównania SIL vs PBO oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Revatio w postaci tabletek wynosi:

- 2 982,46 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Keogh 2007.
- 3 190,19 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Meads 2008.
- 3 564,12 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kirsch 2000 (2-letnie TTO).
- 3 475,83 PLN, po przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia zgodnie z badaniem Kirsch 2000 (10-letnie TTO).

W ramach analizy wrażliwości dokonano alternatywnego oszacowania dla porównania SIL vs PBO, z zastosowaniem analizy kosztów efektywności (CEA, ang. *cost effectiveness analysis*). Przyjęto 3 letni horyzont czasowy, zgodny z badaniem SUPER-1, SUPER-2. W analizie zastosowano dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Analizę przeprowadzono w 3 wariantach w zależności od przyjętego dawkowania.

Za miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia (LYG) w wyniku zastąpienia braku leczenia terapią syldenafilem w ramach programu lekowego. W tym celu wykorzystano dane dotyczące 1-, 2- i 3-letniego przeżycia z badania SUPER-1 i SUPER-2 dla syldenafilu, a także dane obserwacyjne dla populacji pacjentów nieleczonych z publikacji McLaughlin 2002.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, dla dawkowania SIL zgodnego z CHPL, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla porównania SIL vs PBO wynosi około 135,5 tys PLN/LYG przy uwzględnieniu danych dla placebo z badania SUPER-1 i około 40 tys. PLN/LYG przy uwzględnieniu dla placebo danych obserwacyjnych.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Na etapie procedowania wniosku refundacyjnego rozszerzono panel opcji terapeutycznych dostępnych w ramach terapii skojarzonej u pacjentów dorosłych. Usunięto zapis o możliwości zastosowania schematu syldenafil + iloprost i umieszczono w jego miejsce zapis dopuszczający „leczenie sildenafiliem w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP”.

Agencja wykonała analizę kliniczną dla tej populacji, w ramach której nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających wnioskować o skuteczności terapii skojarzonej z sildenafiliem w dawce 20 mg 3x dziennie w porównaniu do jakiegokolwiek opcji terapeutycznej.

Wobec powyższego niemożliwe było wykonanie analizy ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania syldenafilu (Revatio, Pfizer) w terapii skojarzonej u pacjentów dorosłych z TNP w ramach uzgodnionego programu lekowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia oszacowania wnioskodawcy

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Wnioskodawca uwzględnił koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Wnioskodawca dokonał założenia na podstawie pozyskanych opinii ekspertów klinicznych, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Według wyliczeń wnioskodawcy w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach wnioskowanych wskazań spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,84 (0,48-0,99) mln PLN w 1 roku i 1,5 (0,99-1,86) mln w drugim roku.

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – monoterapia oszacowania Agencji

Celem analizy przez była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym przy uwzględnieniu Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz poszerzeniu populacji o chorych z zespołem Eisenmengera.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Założono, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach omawianych wskazań spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,22 (0,17-0,26) mln PLN w 1 roku i 0,4 (0,18-0,47) mln w drugim roku.

Populacja dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z TNP – terapia skojarzona

Celem analizy przez była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach terapii skojarzonej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

Ze względu na fakt, że bozentan stosowany u populacji docelowej jest już refundowane w ramach programu lekowego (w tym także koszt monitorowania terapii), a syldenafil w opinii eksperta nie zastąpi innej technologii lecz jedynie zmieni płatnika (z pacjenta na publicznego), koszty w scenariuszu nowym są tożsame z kosztem inkrementalnym. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach terapii skojarzonej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 0,33 (0,25-0,48) mln PLN w 1 roku i 0,48 (0,35-0,66) mln PLN w drugim roku.

Populacja dorosłych z TNP z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera – monoterapia

W związku z faktem, że nie odnaleziono dowodów naukowych nowszych niż badania rejestracyjne, a koszt refundacji syldenafilu dla płatnika publicznego nie ulegnie zmianie w stosunku do obecnie ponoszonego kosztu refundacji w populacji chorych z III klasą czynnościową wg WHO, z wyjątkiem chorych z zespołem Eisenmengera, która jest leczona w ramach aktualnie obowiązującego PL, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dorosłych (>18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz zespołem Eisenmengera.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby. Dokonano założeń, że koszty leczenia powikłań i działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Według wyliczeń Agencji wprowadzenie do refundacji syldenafilu u dorosłych z zespołem Eisenmengera spowoduje oszczędności z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,25 (0,53-2,12) mln PLN w 1 roku i 2,38 (1,02-4,08) mln w 2 roku.

Populacja dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO – monoterapia

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dorosłych (>18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym z II klasą czynnościową wg WHO.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

W opinii ekspertów klinicznych obecnie brak jest refundowanych komparatorów w omawianym wskazaniu.

W związku z brakiem refundacji jakiegokolwiek interwencji w podanym wskazaniu inkrementalne koszty w każdym wariantcie będą tożsame z kosztami danego wariantu. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu u dorosłych z TNP z II klasą czynnościową wg WHO spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,91 (1,83-1,97) mln PLN w 1 roku i 2,42 (2,26-2,53) mln w 2 roku.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych syldenafilu (Revatio, Pfizer) w leczeniu dorosłych (>18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w ramach terapii skojarzonej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Uwzględniono koszty nabycia i podania substancji czynnych, jak również koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby.

Na podstawie założenia (opartego na opinii eksperta klinicznego), że pacjenci u których będzie zastosowana terapia skojarzona są obecnie leczeni generycznym syldenafilem, a refundowany syldenafil go w pełni zastąpi (w ramach terapii skojarzonej) nie wypierając innej interwencji, inkrementalne koszty w wariantcie podstawowym będą tożsame z z kosztem zakupu omawianej substancji oraz kosztami podania. Według wyliczeń w scenariuszu nowym wprowadzenie do refundacji syldenafilu w ramach terapii skojarzonej u dorosłych z TNP spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 1,90 mln PLN w 1 roku i 2,23 mln w 2 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych i organizacji ochrony zdrowia wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu terapii antagonistami receptora endoteliny (ambrisentan, bosentan, sitaksentan), ze wskazaniem na bosentan, oraz inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów praktyki klinicznej dotyczą niefortunnych bądź nieprecyzyjnych zapisów dotyczących oceny skuteczności leczenia i kontynuacji leczenia w przypadku stwierdzenia nieskuteczności wcześniejszej terapii. Jeden z ekspertów wyraził zaniepokojenie możliwością znacznego zwiększenia dawki syldenafilu dla której

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

wykazano w badaniach wzrost częstości poważnych działań niepożądanych. Jeden z ekspertów proponuje też uwzględnienie w populacji objętej programem dzieci w wieku 0-1 r.ż. u których występuje wada serca.

Opinia NFZ sugeruje włączenie stosowania syldenafilu w proponowanych populacjach do istniejącego programu lekowego. NFZ zwraca też uwagę na zagrożenie bezpieczeństwa prowadzonej terapii, przez wprowadzenie terapii skojarzonej z syldenafilem w dowolnym kształcie (mimo możliwości zachodzenia interakcji, np. między syldenafilem a bozentanem) oraz wykreślenie kryteriów wyłączenia z programu lekowego obejmujących m.in. kobiety ciężarne i karmiące piersią, co stoi w sprzeczności z ChPL Revatio.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

14. Załączniki

A. Analizy wnioskodawcy:

1. Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza problemu decyzyjnego, ██████████
██████████ Warszawa, marzec 2014, v3;
2. Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna, ██████████
Warszawa, marzec 2014, v3;
3. Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza minimalizacji kosztów, ██████████
██████████ Warszawa, marzec 2014, v3;
4. Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████
██████████ Warszawa, marzec 2014, v3;
5. Syldenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna. ANEKS, ██████████
Warszawa, maj 2014.

B. Strategia wyszukiwania

Tabela 167 wyszukiwanie Embase via Ovid (stan na 19.08.2014)

Lp	Wyszukiwana fraza	Liczba wyników
1	exp sildenafil/ or sildenafil.mp.	15893
2	(aphrodit or edegra or ejertol or erectol or erilin or eroxim or patrex or penegra or revatio or rigix or ripol or sildefil or sildenafil citrate or supra or uk 92480 or uk 92480 10 or uk92480 or uk92480 10 or viagra or vigan or vizarsin or zwagra).ti,ot,ab,kw.	11982
3	pulmonary hypertension.mp. or exp pulmonary hypertension/	51116
4	(lung hypertension or pulmonary hypertension or pulmonary hypertensive).ti,ot,ab,kw.	31505
5	3 or 4	51227
6	1 or 2	25678
7	5 and 6	4387

Tabela 168 wyszukiwanie Medline via Ovid (stan na 19.08.2014)

Lp	Wyszukiwana fraza	Liczba wyników
1	exp sildenafil/ or sildenafil.mp.	5701
2	(aphrodit or edegra or ejertol or erectol or erilin or eroxim or patrex or penegra or revatio or rigix or ripol or sildefil or sildenafil citrate or supra or uk 92480 or uk 92480 10 or uk92480 or uk92480 10 or viagra or vigan or vizarsin or zwagra).ti,ot,ab,kw.	12122
3	pulmonary hypertension.mp. or exp pulmonary hypertension/	35372
4	(lung hypertension or pulmonary hypertension or pulmonary hypertensive).ti,ot,ab,kw.	25935
5	3 or 4	35518
6	1 or 2	16312
7	5 and 6	1161

Tabela 169 wyszukiwanie Cochrane Library (stan na 19.08.2014)

Lp	Wyszukiwana fraza	Liczba wyników
1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	567
2	sildenafil	911

3	#1 and #2	89
---	-----------	----

15. Piśmiennictwo

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Barst 2012	Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. <i>Circulation</i> 2012;125(1):113–122.
Berger 2012	Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. <i>Lancet</i> . 2012 Feb 11;379(9815):537-46.
Cerro 2011	Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Har krishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. <i>Pulm Circ</i> . 2011;1(2):286-298.
ChPL Revtio	European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Revatio®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf
ChPL Tracleer	European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Tracleer®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf [dostęp 02.01.2014 r.].
Czajkowski 2006	Czajkowski M, Gniot J, Dąbrowski W, Biernacka J, Stażka J. Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. <i>Adv Clin Exp Med</i> 2006, 15, 3, 527–534.
D'Alonzo 1991	D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. <i>Ann Intern Med</i> . 1991 Sep 1;115(5):343-9.
D'Alto 2012	Michele D'Alto and Vaikom S. Mahadevan; Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease; <i>Eur Respir Rev</i> 2012; 21: 126, 328–337
Damps-Konstańska 2007	Damps-Konstańska I, Konstański Z, Jassem E. Leczenie nadciśnienia płucnego. <i>Wiad Lek</i> 2007; 60(11–12): 545–549.
EMA 2009	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. London, 22 October 2009.
Enright 2003	Enright PL. The six-minute walk test. <i>Respir Care</i> . 2003 Aug;48(8):783-5.
Fasnacht 2007	Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M; Swiss Society for Pulmonary Arterial Hypertension. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. <i>Swiss Med Wkly</i> . 2007 Sep 8;137(35-36):510-3.
Fraisse 2010	Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, Gressin V, Voisin M, Dauphin C, Clerson P, Godart F, Bonnet D. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. <i>Arch Cardiovasc Dis</i> . 2010 Feb;103(2):66-74.
Halawa 2005	Halawa B. Nadciśnienie tętnicze płucne. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2005;14(6):1253–1261.
Hatano 1975	Hatano S, Strasser T, editors. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975:7–45.
Haworth 2009	Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. <i>Heart</i> . 2009 Feb;95(4):312-7.
Haworth 2010	Haworth SG, Beghetti M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>Curr Opin Pulm Med</i> . 2010 May;16 Suppl 1:S35-41.
Humbert 2006	Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2006; 173:1023–1030.
Kasprzak	Kasprzak JD, Sobczak M. Poradnik dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. http://www.tetniczenadcisnienieplucne.pl/phocadownload/poradnik%20dla%20pacjentow_045.pdf
Kurzyna 2012	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2012. Druga Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Forum Krążenia Płucnego. 16-17 listopada 2012 r., Warszawa.
Kurzyna 2013	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. Trzecia Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 8-9 listopada 2013 r., Białystok.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Lammers 2011	Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Har krishnan S, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Haworth SG. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. <i>Pulm Circ.</i> 2011 Aug 2;1(2):280-285.
McLaughlin 2009	McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
Moledina 2010	Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. <i>Heart.</i> 2010 Sep;96(17):1401-6.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
Peacock 2007	Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Respir J.</i> 2007 Jul;30(1):104-9.
PHA Polska	Wieteska M. Tętnicze nadciśnienie płucne. Informator dla pacjentów. Polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół. http://phapolska.org/
PTK 2009	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. <i>Kardiologia Polska</i> 2009;67:11(supl. 7).
Rich 1998	Rich S. Primary pulmonary hypertension: Executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension 1998. Paper presented at: World Health Organisation, 1998; Evian.
Rosenzweig 2009	Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: Diagnostic work-up and challenges. <i>Prog Pediatr Cardiol.</i> 2009 Dec;27(1):4-11.
Sandoval 1995	Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez Guerra ML, FuruyaME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1995;25(2):466-474.
Simonneau 2004	Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):5S-12S.
Simonneau 2009	Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
Simonneau 2013	Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
SRP Adcirca 2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.
SRP Volibris 2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).
Szczeklik 2005	Choroby wewnętrzne, pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika, wydanie I, Medycyna Praktyczna, Kraków 2005
Szczeklik 2012	Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
Szczeklik 2013	via Medycyna Praktyczna
Takatsuki 2013	Takatsuki S, Ivy DD. Current challenges in pediatric pulmonary hypertension. <i>Semin Respir Crit Care Med.</i> 2013 Oct;34(5):627-44.
Tissot 2010	Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension. <i>J Pediatr.</i> 2010 Oct;157(4):528-32.
Uchwała AOTM 2008	Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696
van Loon 2011	van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ, Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. <i>Circulation.</i> 2011 Oct 18;124(16):1755-64.
Widlitz 2003	Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. <i>Eur Respir J.</i> 2003 Jan;21(1):155-76.

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Yung 2004	Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>Circulation</i> . 2004 Aug 10;110(6):660-5.
------------------	--

ANALIZA KLINICZNA WNIOSKODAWCY

Blatrie 2006	Blatrie C, Beziau E, Desroches MC, Mauriat P, Liautaud T, Corriol O, Singlas E. Sildénafil et hypertension artérielle pulmonaire secondaire en pédiatrie : étude rétrospective chez 31 enfants. <i>J Pharm Clin</i> 2006;25(4):217-23.
ChPL Revatio	European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Revatio®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf [dostęp 02.01.2014 r.].
Czajkowski 2006	Czajkowski M, Gniot J, Dąbrowski W, Biernacka J, Stążka J. Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. <i>Adv Clin Exp Med</i> 2006, 15, 3, 527–534.
Fasnacht 2007	Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M; Swiss Society for Pulmonary Arterial Hypertension. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. <i>Swiss Med Wkly</i> . 2007 Sep 8;137(35-36):510-3.
Fraisse 2010	Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, Gressin V, Voisin M, Dauphin C, Clerson P, Godart F, Bonnet D. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. <i>Arch Cardiovasc Dis</i> . 2010 Feb;103(2):66-74.
Galie 2005	Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med</i> . 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
Gao 2012 a	Gao X, O'Gorman M, Cook J, Shi H, LaBadie RR. A Randomized, Open-Label, 3-Way Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence of Sildenafil Powder for Oral Suspension With Tablets Used Commercially and in Clinical Studies for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Clinical Pharm in Drug Dev</i> . 2012;1:152–157.
Gao 2012 b	Gao X, Robert L, O'Gorman M, Cook J. A newly developed pediatric formulation of Revatio for pediatric pulmonary arterial hypertension patients is bioequivalent to the 1x20 mg revatio commercial tablet and to the 2x10 mg sildenafil citrate clinical trial tablets in healthy adult volunteers. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 2012;91:S38-S39.
Haworth 2010	Haworth SG, Beghetti M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. <i>Curr Opin Pulm Med</i> . 2010 May;16 Suppl 1:S35-41.
Humbert 2006	Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Hab b G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2006; 173:1023–1030.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> . 1996;17:1-12.
komunikat FDA Revatio	U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm
komunikat FDA Tracleer	U.S. Food and Drug Administration (FDA). http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM337919.pdf
komunikat URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2082/original/Revatio_DHCP_Letter.pdf?1319177051
Kurzyna 2012	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2012. Druga Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Forum Krążenia Płucnego. 16-17 listopada 2012 r., Warszawa.
Kurzyna 2013	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. Trzecia Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 8-9 listopada 2013 r., Białystok.
Leclercq 2013	Leclercq E, Leeflang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. <i>J Pediatr</i> . 2013 Mar;162(3):629-634.
McLaughlin 2009	McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. <i>J</i>

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym

	Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine 2009; 6(7): e1000097.
Moledina 2010	Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. Heart. 2010 Sep;96(17):1401-6.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
Palma 2011	Palma G, Giordano R, Russolillo V, Cioffi S, Palumbo S, Mucerino M, Poli V, Vosa C. Sildenafil therapy for pulmonary hypertension before and after pediatric congenital heart surgery. Tex Heart Inst J. 2011;38(3):238-42.
Peacock 2007	Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007 Jul;30(1):104-9.
Peiravian 2007	Peiravian F, Amirghofran AA, Borzouee M, Ajami GH, Sabri MR, Kolae S. Oral sildenafil to control pulmonary hypertension after congenital heart surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2007 Apr;15(2):113-7.
PTK 2009	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. Kardiologia Polska 2009;67:11(supl. 7).
Raja 2007	Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007 Apr;21(2):203-7.
Rozporządzenie MZ	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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rubin 2011	Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. Chest. 2011 Nov;140(5):1274-83.
Singh 2013	Singh RK, Richmond ME, Zuckerman WA, Lee TM, G blin TB, Rodriguez R, Chen JM, Addonizio LJ. The Use of Oral Sildenafil for Management of Right Ventricular Dysfunction After Pediatric Heart Transplantation. Am J Transplant. 2013 Dec 19. doi: 10.1111/ajt.12552.
SRP Adcirca	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.
SRP Volibris	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).
Szczeklik 2012	Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
Takatsuki 2013	Takatsuki S, Ivy DD. Current challenges in pediatric pulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med. 2013 Oct;34(5):627-44.
Uchwała AOTM	Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostynilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
van Loon 2011	van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ, Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation. 2011 Oct 18;124(16):1755-64.
Widlitz 2003	Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. Eur Respir J. 2003 Jan;21(1):155-76.
Wieteska via PHA Polska	Wieteska M. Tętnicze nadciśnienie płucne. Informator dla pacjentów. Polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół. http://phapolska.org/

UZUPEŁNIAJĄCA ANALIZA KLINICZNA AOTM

AOTM 2007	Hermanowski, T., Niewada., Kowalik E., Jakubczyk M., Kurzyna M. Becla L., Osińska B., Malotki K., Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Podsumowanie analizy efektywności klinicznej. Agencja Oceny Technologii Medycznych Warszawa 2007
AOTM 2009	Lidia Becla, Bogusława Osińska, Kinga Malotki, BOZENTAN, EPOPROSTENOL, ILOPROST, SYLDENAFIL I TREPROSTINIL W LECZENIU TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ Z RANDOMIZACJĄ. (Analiza efektywności klinicznej) (wersja 2.1), Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa 2009
Badesch 2007	Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, Simonneau G; SUPER Study Group. Sildenafil

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. <i>J Rheumatol.</i> 2007 Dec;34(12):2417-22. Epub 2007 Nov 1.
Bai 2011	Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Cardiology.</i> 2011;120(3):157-65. doi: 10.1159/000334431. Epub 2011 Dec 29.
Buckley 2013	Buckley MS, Staib RL, Wicks LM. Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension. <i>Int J Clin Pract Suppl.</i> 2013 May;(179):13-23. doi: 10.1111/ijcp.12136.
D'Alto 2014	D'Alto M, Diller G-P, Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies, D'Alto M, et al. <i>Heart</i> 2014;100:1322–1328. doi:10.1136/heartjnl-2014-305574
Douwes 2014	Douwes J, Roofthoof MTR, Van Loon RLE, Ploegstra M-J, Bartelds B, Hillege HL, Berger RMF, Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre, <i>Heart</i> 2014;100:224–230.
Fox 2011	Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>Am J Cardiol.</i> 2011 Oct 15;108(8):1177-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.021. Epub 2011 Aug 23.
Galie 2005	Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
Gilbert 2009	Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. <i>Chest.</i> 2009 Jan;135(1):137-42. doi: 10.1378/chest.07-0275. Epub 2008 Sep 23.
Ghofrani 2002	Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. <i>Ann Intern Med</i> 2002; 136: 515–22.
McLaughlin 2006 (badanie TRIUMPH-1)	McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2010;55:1915–1922.
Pepke-Zaba 2008	Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest.</i> 2008 Jan;133(1):183-9. doi: 10.1378/chest.07-0592.
Pohar 2009 (CAD)	Pohar R, Clark M, Spry C <i>Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review of the Clinical-Effectiveness of Combination Therapy.</i> Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009
Rubin 2011	Rubin LJ, Simonneau G, Badesch D, Galie N, Humbert M, Keogh A, Massaro J, Matucci Cerinic M, Sitbon O, Kymes S. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Respir Rev.</i> 2012 Sep 1;21(125):234-8. doi: 10.1183/09059180.00003712.
Said 2013	Said S, Porres-Aguilar M, Porres-Muñoz M, Mukherjee D, Eisenmenger Syndrome: Recent Advances in Pharmacotherapy, Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 2013, 11, 289-296
Savarese 2012	Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2012 Sep 25;60(13):1192-201. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
Simonneau 2008	Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2008;149:521-30
Wilkins 2005	Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, Westwood MA, Stefanidis A, Ng LL, Pennell DJ, Mohiaddin RH, Nihoyannopoulos P, Gibbs JS. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2005 Jun 1;171(11):1292-7. Epub 2005 Mar 4.
Wirotko 2012	Wirotko BM, Tressler C, Hwang LJ, Burgess G, Laties AM. 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. doi: 10.1136/bmj.e554.
Zhang 2011	Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Li XL, Wu BX, Zhao QH, Wang Y, Dai LZ, Pan L, Gomberg-Maitland M, Jing ZC; Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study; <i>Heart</i> 2011;97:1876e1881. doi:10.1136/heartjnl-2011-300344
Zhu 2012	Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R. Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2012 Oct;60(4):342-6. doi: 10.1097/FJC.0b013e318262a793.

ANALIZA EKONOMICZNA

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Angus 2003	Angus DC, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Clark RH, Roberts MS. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States. <i>Pediatrics</i> . 2003 Dec;112(6 Pt 1):1351-60.
Barst 2003	Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bingaman D, Nguyen N, Gaitonde M, van Giersbergen PL. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2003 Apr;73(4):372-82.
Beghetti 2009	Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraise A, Ivy DD, Jais X, Schulze-Neick I, Galie N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RM. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2009 Dec;68(6):948-55.
Chen 2009	Y-F Chen, S Jowett, P Barton, K Malottki, C Hyde, JSR Gibbs, J Pepke-Zaba, A Fry-Smith, J Roberts and D Moore; Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation; <i>Health Technology Assessment</i> 2009; Vol. 13: No. 49
ChPL Revatio	European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Revatio®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf
ChPL Tracleer	European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Tracleer®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf
DGL 2014	Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r., Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych
Douwes 2014	Johannes M Douwes,1 Marcus T R Roofthoof,1 Rosa L E Van Loon,1 Mark-Jan Ploegstra,1 Beatrijs Bartelds,1 Hans L Hillege,2 Rolf M F Berger1, Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre, <i>Heart</i> 2014;100:224–230.
EPAR Revatio 2009	European Medicines Agency, ASSESSMENT REPORT FOR REVATIO, London, 7.07.2009
EPAR Tracleer 2009	European Medicines Agency, ASSESSMENT REPORT FOR REVATIO, London, 3.06.2009
GUS 2013	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Stan i struktura ludności. Ludność wg płci, wieku i województw. Stan w dniu 30 VI 2013 r. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx
Hermanowski 2007	Hermanowski T, Niewada M, Kowal k E, Jakubczyk M, Becla L, Kurzyna M, Malottki K, Osińska B. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce – istniejąca praktyka. Wyniki badania ankietowego. <i>Akademia Medyczna w Warszawie</i> , grudzień 2007. http://aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf
Keogh 2007	Anne M. Keogh, MD,a Keith D. McNeil, MD,b John Wlodarczyk, MD,c Eli Gabbay, MD,d and Trevor J. Williams, Mde; Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension: Improvement and Maintenance With Bosentan; <i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i> . 1053-2498/07/\$–see front matter. doi:10.1016/j.healun.2006.11.009
Kirsch 2000	J. KIRSCHa AND A. McGUIREb,* ESTABLISHING HEALTH STATE VALUATIONS FOR DISEASE SPECIFIC STATES: AN EXAMPLE FROM HEART DISEASE, <i>HEALTH ECONOMICS</i> <i>Health Econ</i> . 9: 149–158 (2000)
Krawczyński via MP	Krawczyński M. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka. http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272
Kurzyna 2013	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. Trzecia Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 8-9 listopada 2013 r., Białystok.
McLaughlin 2002	Vallerie V. McLaughlin, Alicia Shillington and Stuart Rich, Survival in Primary Pulmonary Hypertension: The Impact of Epoprostenol Therapy, <i>Circulation</i> . 2002;106:1477-1482
Meads 2008	D.M. Meads*, S.P. McKenna*,#, N. Doughty", C. Das+, W. Gin-Sing1, J. Langleye and J. Pepke-Zaba"; The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index; <i>Eur Respir J</i> 2008; 32: 1513–1519
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009;6(7):e1000097.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
Rozporządzenie MZ	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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ
Thongsri 2013	W.Thongsri, U. Cha kledkaew* and Y. Teerawattananon, Systematic Review of Economic Evaluation of Drug Treatments in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH), Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences 2013; 40 (2), 45-50
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696
Wang 2014	Rong-chun Wang, Fa-ming Jiang, Qiao-ling Zheng, Chun-tao Li, Xia-ying Peng, Chen-yun He, Jian Luo, Zong-an Liang*, Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: A systematic review, Respiratory Medicine (2014) 108, 531e537
Zhang 2011	Zhen-Ning Zhang, Xin Jiang, Rui Zhang, Xin-Li Li, Bing-Xiang Wu, Qin-Hua Zhao, Yong Wang, Li-Zhi Dai, Lei Pan, Mardi Gomberg-Maitland, Zhi-Cheng Jing; Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study; Heart 2011;97:1876e1881. doi:10.1136/heartjnl-2011-300344

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ChPL Revatio	European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Revatio®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf
ChPL Tracleer	European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Tracleer®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf
GUS 2013	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Stan i struktura ludności. Ludność wg płci, wieku i województw. Stan w dniu 30 VI 2013 r. http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx
Hermanowski 2007	Hermanowski T, Niewada M, Kowal k E, Jakubczyk M, Becla L, Kurzyna M, Malottki K, Osińska B. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce – istniejąca praktyka. Wyniki badania ankietowego. Akademia Medyczna w Warszawie, grudzień 2007. http://aotm.gov.pl/assets/files/publikacje-prezentacje/09.05.06_Badanie_Ankietowe_PL.pdf
komunikat DGL 2014	Komunikat DGL z 25.02.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do listopada 2013 r. http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951 [dostęp 05.03.2014 r.].
Krawczyński via MP	Krawczyński M. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka. http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272 [dostęp 13.02.2014 r.].
Kurzyna 2013	Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. Trzecia Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 8-9 listopada 2013 r., Białystok.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696

REKOMENDACJE KLINICZNE I FINANSOWE

Saudi SAPH 2014, kwiecień	Saudi Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Pulmonary hypertension in children Maha Al Dabbagh, Hanna Banjar1, Nasser Galal2, Amjad Kouatli2, Hammam Kandil2, May Chehab3; <i>Annals of Thoracic Medicine</i> - Vol 9, Supplement 1, July-September 2014 http://www.thoracicmedicine.org IP: 212.87.25.9]
Blue Cros 2014 marzec	ADVANCED THERAPIES FOR PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION MP-2.115
CHEST Guideline and Expert Panel Report 2014	Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report <i>Darren B. Taichman, MD, PhD, FCCP; Joe Ornelas, MS; Lorinda Chung, MD; James R. Klinger, MD, FCCP; Sandra Lewis, PhD; Jess Mandel, MD; Harold I. Palevsky, MD, FCCP; Stuart Rich, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP; Erika B. Rosenzweig, MD; Terence K. Trow, MD, FCCP; Rex Yung, MD, FCCP; C. Gregory Elliott, MD, FCCP; and David B. Badesch, MD, FCCP</i> http://journal.publications.chestnet.org/
American College of Cardiology 2013	Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension; Nazzareno Galiè, MD,* Paul A. Corris, MD, Adaani Frost, MD, z Reda E. Girgis, MD, John Granton, MD, Zhi Cheng Jing, MD, { Walter Klepetko, MD, # Michael D. McGoon, MD, Vallerie V. McLaughlin, MD, Ioana R. Preston, MD Lewis J. Rubin, MD, xx Julio Sandoval, MD, Werner Seeger, MD, { Anne Keogh, MdBologna, Italy; Newcastle, England; Houston, Texas; Grand Rapids and Ann Arbor, Michigan; Rochester, Minnesota; Toronto, Canada; Beijing, China; Vienna,

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Austria; Boston, Massachusetts; La Jolla, California; Mexico City, Mexico; Giessen/Bad Nauheim, Germany; and Sydney, Australia http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.031
ESC/ERS GUIDELINES 2009	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) <i>European Heart Journal</i> (2009) 30, 2493–2537 doi:10.1093/eurheartj/ehp297
DGPK DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE 2013	S2k Leitlinie: Pulmonal Arterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter AWMF-Registernummer: 023-038f 023/038 – Leitlinienreport zur S2k-Leitlinie: Pulmonal Arterielle Hypertonie aktueller Stand: 08/2013 S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter Autoren: S. Mebus (München), C. Apitz (Giessen), G.-P. Diller (London), M. M. Hoeper (Hannover) O. Miera (Berlin), M. Gorenflo (Heidelberg); Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 13.06.2012
Pulmonary Hypertension Association 2012 sept	Revatio(sildenafil)for Pediatric Use Last Revised: September 2012; http://www.phassociation.org/page.aspx?pid=4045
CCS Consensus Conference 2001 update	CCS Consensus Conference 2001 update: Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease file:///Revatio/reko%20kliniczne/wytyczne%20kliniczne/Zrobione/Anetv/8.klin%20CCS%202001%20Eisenmenger%20Syndrome/Patient%20Management%20-%20SECTION%20XV%20Eisenmenger%20Syndrome.htm
ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2004	Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines <i>Lewis J. Rubin, MD, FCCP (CHEST 2004; 126:7S–10S)</i>
PTK 2009	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) <i>Warszawa 2009 Kardiologia Polska 2009; 67: 11 (supl. 7)</i>
European Medicines Agency October 2009	GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATIONS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION; London, 22 October 2009 Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008
ACCF/AHA 2009 American College of Cardiology	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 <i>Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association; JACC Vol. 53, No. 17, 2009; April 28, 2009:1573–619</i>
PBS	Pulmonary arterial hypertension Initial authority application Supporting information
ACCP/CHEST 2007 the American College of Chest Physicians	Clinical Practice Guidelines; Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension* Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines <i>David B. Badesch, MD, FCCP; Steven H. Abman, MD; Gerald Simonneau, MD; Lewis J. Rubin, MD, FCCP; and Valerie V. McLaughlin, MD, FCCP; CHEST / 131 / 6 / JUNE, 2007; www.chestjournal.org</i>
NICE October 2008	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE; Health Technology Appraisal; Drugs for the treatment of pulmonary arterial hypertension; Draft scope Issue date: October 2008
ESC Guidelines 2004	Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension; The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary; Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology; <i>European Heart Journal</i> (2004) 25, 2243–2278; doi:10.1016/j.ehj.2004.09.014
CED 2014 June 2014	Ministry of Health and Long-term Care Exceptional Access Program (EAP); EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs; Last updated June 26, 2014
PHARMAC April 2013	Funding decisions relating to hospital pharmaceuticals; April 2013
HAS 2012 June 2012	OPINION 6 June 2012; REVATIO 20 mg, film-coated tablet; REVATIO 10 mg/ml, powder for oral suspension; Medical, Economic and Public Health Assessment Division
SMC 2012 October 2012	Product Update; sildenafil (as citrate) 20mg film-coated tablets and 10mg/mL powder for oral solution (Revatio®) (No: 809/12); Published 10 December 2012
AWMSG 2012 December 2012	Final Appraisal Recommendation; Advice No: 4012 – December 2012; Sildenafil (Revatio®) 10 mg/ml powder for oral suspension; Recommendation of AWMSG
HAS 2011 January 2011	TRANSPARENCY COMMITTEE; OPINION; 5 January 2011; REVATIO 20 mg, film-coated tablets

leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 18. roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym

AWMSG 2011 October 2011	Statement of Advice Sildenafil (Revatio®) Treatment of paediatric patients aged 1 year to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease
CADTH 2011 December 2011	Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of the Clinical Effectiveness ; DATE: 01 December 2011
SMC 2010 January 2010	sildenafil, 20mg (as citrate) tablets (Revatio®) No. (596/10); Published 08 February 2010
AWMSG 2010 June 2010	Final Appraisal Report; Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary; arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity; Recommendation of AWMSG; June 2010
CED 2010 2010 July	MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION; July 2010; http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/drugs_program_mn.html
CED 2010 2010 July	Sildenafil (for pulmonary arterial hypertension); Recommendations and Reasons; July 2010; http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html (http://www.cadth.ca/index.php/en/cdr/recommendations)
CED 2008 Maj 2008	Sildenafil (for pulmonary arterial hypertension); Recommendations and Reasons; May 2008; http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html
PTAC 2007 November 2007	November 2007: PTAC minutes for web publishing; Sildenafil (Revatio) for pulmonary arterial hypertension; A181051 - qA8193
CADTH 2007	CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation; Sildenafil Citrate; January 17, 2007 February 14, 2007
PBAC 2006	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT; Product: Sildenafil Citrate, tablet, 20 mg, Revatio; <i>Final Public Summary Document November 2006 PBAC Meeting</i>
HAS 2006	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION; 15 February 2006; Revatio 20 mg, film-coated tablet
NHS	HYPERTENSION AND HEART FAILURE; file:///localhost/P:/AWA%20i%20inne%20raporty%20BP/AWA%20Revatio/pi%smiennictwo/rekomendacje%20finansowe/19.fin%20East%20Lancashire%20Health%20Economy/2.5%20Hypertension%20and%20heart%20failure.htm file:///localhost/P:/AWA%20i%20inne%20raporty%20BP/AWA%20Revatio/pi%smiennictwo/rekomendacje%20finansowe/19.fin%20East%20Lancashire%20Health%20Economy/Medicines%20Formulary%20&%20Traffic%20Light.htm