



Rekomendacja nr 217/2014

z dnia 15 września 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek oraz Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej; w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- 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 uzgodnionego, odrębnego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)”.

Jednocześnie, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 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 obecnie istniejącego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, po uwzględnieniu następujących zmian w programie lekowym:

- 1) zasadne jest stosowanie w ramach programu lekowego sildenafilu w monoterapii dorosłych chorych w II lub III klasie czynnościowej wg WHO (lub w I-II klasie wg WHO jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5, także poza programem), z wyłączeniem chorych z zespołem Eisenmengera w II klasie czynnościowej, u których stosowanie sildenafilu w monoterapii jest niezasadne. Stosowanie sildenafilu w monoterapii u chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie wg WHO można rozważyć u starannie wyselekcjonowanych, pojedynczych chorych,



np. nie tolerujących terapii bosentanem. Jednocześnie, uwzględniając podobne lub lepsze dane, poszerzenie wskazań na II klasę wg NYHA powinno dotyczyć również niektórych innych leków objętych programami leczenia nadciśnienia płucnego;

- 2) zasadne jest stosowanie w ramach programu lekowego syldenafilu w ramach terapii złożonej dorosłych chorych w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO (I-II klasie czynnościowej jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5 poza programem, np. finansowanym ze środków własnych);
- 3) zasadne jest stosowanie w ramach programu lekowego wyłącznie niskiej dawki sildenafilu;
- 4) zasadne jest stosowanie w ramach programu lekowego syldenafilu w monoterapii dzieci w III klasie czynnościowej wg WHO (oraz w I oraz II klasie czynnościowej jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5 poza programem), wyłącznie u indywidualnie wyselekcjonowanych pacjentów, u których możliwości stosowania terapii bosentanem są ograniczone i po rozważeniu potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Lek powinien być stosowany w tej populacji wyłącznie w niskiej dawce i pod szczególnie ścisłym nadzorem a wskazania do jego stosowania powinny zostać szczegółowo uzasadnione;
- 5) zasadne jest stosowanie w ramach programu lekowego syldenafilu w terapii złożonej dzieci w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO (oraz w I oraz II klasie czynnościowej jeśli chory był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5 poza programem), wyłącznie u indywidualnie wyselekcjonowanych pacjentów, po rozważeniu potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem leku. Lek powinien być stosowany w tej populacji wyłącznie w niskiej dawce i pod szczególnie ścisłym nadzorem a wskazania do jego stosowania powinny zostać szczegółowo uzasadnione.
- 6) zasadne jest dokonanie w programie następujących zmian w zakresie diagnostyki:
 - (a) możliwość odłożenia diagnostycznego cewnikowania prawego serca w przypadku ciężkiego stanu pacjenta do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wcześniej wykonane i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego;
 - (b) brak konieczności ponownego diagnostycznego cewnikowania serca u przechodzących pod opiekę ośrodków kardiologii dorosłych, u których rozpoznanie nadciśnienia płucnego potwierdzono wcześniej w ośrodku pediatrycznym a leczenie będzie stanowić kontynuację dotychczasowej opieki,
 - (c) brak konieczności ponownego diagnostycznego cewnikowania serca u chorych z zespołem Eisenmengera, o ile takie zostało wykonane w przeszłości
 - (d) pozostawienie decyzji dotyczącej rutynowego powtarzania cewnikowania serca co 12-24 miesiące u chorych leczonych w ramach programu lekarzowi/ośrodkowi prowadzącemu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe umiarkowanej i dobrej jakości wskazują na skuteczność leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i dorosłych, w tym z zastosowaniem syldenafilu, w zmniejszaniu objawów i poprawie wskaźników hemodynamicznych u części chorych poddanych takiej terapii. Wyniki części badań poświęconych terapii nadciśnienia płucnego wskazują jednak na brak jednoznacznego związku pomiędzy poprawą wyników testów czynnościowych/zastępczych punktów końcowych a rokowaniem (śmiertelnością). Wyniki

analiz dotyczących wpływu stosowanych interwencji na przeżywalność całkowitą i liczbę zgonów z powodu nadciśnienia płucnego sugerują wprawdzie poprawę rokowania u leczonych chorych z nadciśnieniem płucnym (przede wszystkim w porównaniu z danymi historycznymi), jednak jakość dowodów naukowych nie pozwala na potwierdzenie korzystnego wpływu większości leków, w tym syldenafilu, na śmiertelność. Brak jest badań pozwalających bezpośrednio porównać względną skuteczność poszczególnych schematów leczenia, w tym połączeń lekowych.

Wyniki badań klinicznych dotyczących stosowania syldenafilu w populacji pediatrycznej nie pozwalają na jednoznaczne wykluczenie negatywnego wpływu wyższych dawek leku na śmiertelność i braku skutecznego wpływu niższych dawek leku na poprawę objawów klinicznych. Z tego powodu stosowanie tego leku należy ograniczyć wyłącznie do ściśle wybranych chorych, u których brak jest możliwości stosowania alternatywnych sposobów leczenia.

Brak jest wystarczającej ilości dobrej jakości danych dotyczących wpływu syldenafilu w monoterapii na przeżywalność w wyodrębnionej podgrupie chorych w II klasie wg WHO. Informacja ta jest o tyle istotna, że wraz ze zmniejszającym się stopniem nasilenia dolegliwości maleje znaczenie wpływu leku na objawy kliniczne a rośnie jego wpływ na rokowanie odległe chorych. Za skutecznością stosowania leku w tej populacji przemawiają natomiast przesłanki patofizjologiczne i progresywny charakter choroby.

Brak jest jednak wystarczającej ilości dobrej jakości danych dotyczących wpływu syldenafilu na istotne klinicznie punkty końcowe i przeżywalność w podgrupie chorych z zespołem Eisenmengera, którzy mają lepsze rokowanie odległe od chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym. Stosowanie leku może być zasadne jedynie u wyselekcjonowanych pojedynczych chorych w III klasie czynnościowej WHO, przede wszystkim u osób nie tolerujących bosentanu, będącego lekiem z wyboru w tej populacji.

Podkreślić należy fakt, iż brak jest kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej z udziałem syldenafilu podawanego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (np. bozentan, iloprost), na co wskazuje również Charakterystyka Produktu Leczniczego Revatio. Jednakże wytyczne kliniczne sugerują, że zastosowanie różnych klas leków w terapii skojarzonej tętniczego nadciśnienia płucnego może przynieść dodatkowe korzyści zdrowotne, szczególnie po niepowodzeniu monoterapii.

Brak jest wyników badań potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wyższych dawek syldenafilu, wobec czego nie powinny zostać uwzględnione w zapisach programu lekowego.

Proponowane ograniczenia dotyczące diagnostycznego cewnikowania serca są zgodne z opiniami ekspertów i pozwolą ograniczyć wykonywanie tej procedury w podgrupach chorych, w których jej powtarzanie wydaje się nieuzasadnione i/lub związane z nadmiernym ryzykiem.

Prezes Agencji proponuje, aby do programu mogli być włączeni chorzy wcześniej leczeni syldenafilem poza programem lekowym i znajdujący się obecnie w niższych klasach WHO, u których dotychczasowe leczenie tą substancją spowodowało poprawę kliniczną.

Dokonane analizy farmakoekonomiczne wskazują na zróżnicowaną opłacalność kosztową interwencji w poszczególnych podgrupach chorych objętych programem lekowym i jego nieopłacalność w terapii złożonej u dzieci oraz brak danych dotyczącej takiej terapii

u dorosłych. Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji, przychyłając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zaproponowanie mechanizmu podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sabil, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- 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]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1076.0, *Sildenafilum*. [REDACTED]

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, jednakże zakres ten nie został zaakceptowany przez MZ. Zgodnie ze stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia przekazanym w ramach tej 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. Do opublikowanego na stronie AOTM dokumentu nie wpłynęły uwagi.

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 postawie 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;
- 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.

Z danych dla populacji polskiej aktualnych na dzień 1.11.2013 wynika, że liczba dorosłych z TNP wynosiła 571, liczba nowych pacjentów – 111, liczba zgonów ogółem – 49, zaś chorobowość oszacowano na 15,0/mln, zapadalność – 2,8/mln/rok, śmiertelność – 8,5%/rok. Natomiast liczba dzieci z TNP wynosiła 113 pacjentów, zaś chorobowość oszacowano na 13,8-15,8/mln, zapadalność – 3,3/mln/rok.

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%. Ryzyko wystąpienia zespołu Eisenmengera 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).

Leczenie farmakologiczne tętniczego nadciśnienia płucnego obejmuje: 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 (syldenafil, tadalafil); leczenie skojarzone.

Zalecane jest także: unikanie ciąży; unikanie nadmiernej aktywności fizycznej; unikanie przebywania na dużych wysokościach (w tym podróży samolotem bez tlenoterapii); stosowanie diety z ograniczonym spożyciem soli kuchennej a także profilaktyczne szczepienia ochronne. Chory powinien być także poddany nadzorowanej rehabilitacji wraz ze wsparciem psychospołecznym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Syldenafil jest silnym selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), rozkładającej cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP), co powoduje rozkurcz mięśni gładkich ścian naczyń płucnych u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

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

Zarejestrowane wskazania dla leku Revatio obejmują:

- 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.
- 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.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem (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 sildenafilem; brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający 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 sildenafilem 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 sildenafilem w programie (zarówno dorosłych jak i dzieci i młodzieży) określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.

Odnośnie nieletnich, pacjent zostaje wyłączony z leczenia sildenafilem (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 przeciwgrzybiczych, 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.

Pacjent dorosły zostaje wyłączony z leczenia syldenafilem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- a) 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 syldenafilem; 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.
- b) 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 syldenafilem; 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.

Alternatywna technologia medyczna

Z opinii ekspertów klinicznych, poproszonych o przygotowanie opinii na temat wnioskowanej technologii wynika, że w tętnicznym nadciśnieniu płucnym u chorych w klasie czynnościowej II, jako leki pierwszego wyboru zalecane są: ambrisentan, bosentan, macitentan, riociguat, syldenafil, 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. 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, syldenafil, tadalafil, treprostinil podskórny lub wziewny - klasa wskazań I. Jako leki drugiego rzutu wymienia się: dożylny iloprost oraz dożylny treprostinil - klasa zaleceń IIa.

Do stosowania u dzieci z nadciśnieniem płucnym wymagającym leczenia farmakologicznego eksperci rekomendują bosentan, syldenafil, blokery Ca, iloprost, sporadyczne stosowanie innych terapii: tadalafilu, leków z grupy prostacykliny; leczenie skojarzone bosentanem i syldenafilem, treprostylnem.

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.

Wskazania 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 (syldenafil, 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 (PL) „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.

W ramach aktualnie obowiązującego PL, w populacji pediatrycznej (2-18 r.ż.) finansowany jest bosentan w monoterapii. Kryteria kwalifikacji do leczenia bosentanem 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 bosentan i tadalafil. Zgodnie z treścią aktualnego PL bosentanem 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 tadalafilami 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.

Odnośnie monoterapii u dorosłych, w ramach leczenia drugiego rzutu, finansowane są: bosentan, 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.

Skuteczność kliniczna

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 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 niskiej jakości, badań jednoramiennych dostarczających informacji dotyczących stosowania syldenafilu (SIL) i bozentanu (BOS), stanowiącego komparator wskazany przez wnioskodawcę i ekspertów klinicznych.

Ze względu na małą ilość dowodów naukowych przeprowadzono jakościowe porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syldenafilu i bozentanu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym 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.

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.

Uzupełniająca analiza kliniczna Agencji

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 bozentanem w referencyjnym holenderskim ośrodku w latach 2007-2013, spośród których 15, z powodu klinicznego pogorszenia, otrzymało dodatkowo syldenafil. 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.

Pacjenci charakteryzowali się ciężkim TNP 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 zawężania 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 skutkowało 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 syldenafilu. 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.

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

W badaniu Zhang 2011, prospektywnej, wieloośrodkowej próbie, 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 mężczyźni. 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.

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 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.

Analiza w podgrupach wykazała, że poprawa w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych po 12 miesiącach terapii syldenafilem 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) 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 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 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).

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Komunikat U.S. Food and Drug Administration (FDA) wskazuje na zwiększoną śmiertelność podczas leczenia dzieci i młodzieży z TNP za pomocą syldenafilu w wysokich dawkach (2-4 krotnie wyższych od określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

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.

Uzupelniająca analiza kliniczna Agencji

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 sylденаfilu 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. 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.

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 sylденаfilu 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 syldenofilem 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. Syldenafil był na ogół dobrze tolerowany. Zgłaszane działania niepożądane były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi 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 syldenafil 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 syldenofilem. W jednym przypadku poważnego działania niepożądanego (dysfunkcja lewej komory) uznano je za związane z syldenofilem.

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

Odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na ocenę bezpieczeństwa syldenafilu w tej populacji.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Odnaleziono kilka dokumentów Prescrire dla stosowania syldenafilu (SIL) w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

Dokument z lutego 2012 odnosił się do korzyści z terapii SIL w populacji pediatrycznej z wymową „po pierwsze, nie szkodzić”. Zgodnie z wnioskami autorów: dla dorosłych SIL jest nie lepszy niż bosentan. U dzieci z PAH w klasie czynnościowej WHO III, SIL powoduje krótkoterminową poprawę, jednakże wzrasta też śmiertelność, dlatego lepiej kontynuować leczenie bosentanem, do czasu uzyskania większej ilości danych.

Dokument z kwietnia 2010 dla syldenafilu w łagodnym PAH wskazuje na „nieuzasadnione ryzyko bez namacalnych korzyści”. Terapia SIL niesie ryzyko krwotoku, 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 TNP.

W dokumencie z grudnia 2006 dla doustnego leczenia TNP wskazano, że brak jest niezbitych dowodów, aby syldenafil był bardziej skuteczny i lepiej tolerowany niż bosentan, który pozostaje lepszą opcją przed odwołaniem się do leczenia dożylnego epoprostenolem.

Ponadto Prescrire ostrzega przed związanym ze stosowaniem SIL występowaniem: neuropatii obwodowych, w tym zmian w widzeniu (wrzesień 2013), zaburzeń widzenia kolorów (luty 2012, kwiecień 2003) i widzenia jasności (kwiecień 2003), które stanowią potencjalnie ciężkie działania niepożądane, mogące mieć trwałe następstwa w postaci ubytku pola widzenia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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 tętnicznym 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 dyskontowano 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 tętnicznym nadciśnieniem płucnym oszacowano na [REDAKTOWANO], natomiast bozentanu na [REDAKTOWANO]. Oszacowany koszt monoterapii syldenafilem jest niższy w porównaniu do kosztu monoterapii bozentanem o [REDAKTOWANO].

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 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

Agencja przeprowadziła analizę mającą na celu 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-użyteczności 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.

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 programu lekowego, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

Populacja dorosłych z TNP z zespołem Eisenmengera – monoterapia

Agencja przeprowadziła analizę mającą na celu ocenę kosztów stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu populacji dorosłych chorych z TNP z zespołem Eisenmengera.

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 dyskontowano 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.

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

Agencja przeprowadziła analizę mającą na celu ocenę opłacalności stosowania syldenafilu (Revatio®, Pfizer) w monoterapii w leczeniu populacji dorosłych chorych z TNP z II klasą czynnościową (FC) według WHO.

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.

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).

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 syldenafilem 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 syldenafilem 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

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

W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji, tj. brakiem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości SIL nad BOS (technologia stosowana i refundowana we wnioskowanym wskazaniu), wnioskodawca przedstawił obliczenia progowych cen zbytu netto opakowań Revatio, przy których różnica w kosztach terapii SIL i BOS jest równa zero.

Wyniki otrzymane w analizie podstawowej wskazały, że wyżej wymieniona cena powinna wynosić:

- 6 771,88 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;

- 3 385,94 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

Agencja zaktualizowała wyliczenia uwzględniając niższą cenę bozentanu. Zgodnie z tymi wyliczeniami progowe ceny zbytu netto Revatio, przy których terapia SIL ma taki sam koszt jak leczenie BOS wynoszą:

- 3 303,12 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 20 mg, 90 tabletek, kod EAN 5909990423040;
- 1 651,56 PLN dla Revatio, sildenafil citras, 10 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 112 ml zawiesiny doustnej, kod EAN 5909990967780.

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

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących wyższości SIL+BOS nad BOS (odnalezione badanie Douwes 2014 stanowiło próbę prospektywną), wobec czego zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.

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.

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

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości SIL nad BOS (odnalezione badanie Zhang 2011 stanowiło próbę prospektywną), wobec czego zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.

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

Okoliczności opisane art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą, gdyż odnaleziono badanie RCT porównujące SIL z placebo, wskazujące na przewagę leczenia nad brakiem leczenia.

Populacja dorosłych z TNP – terapia skojarzona

Nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia, wobec czego 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

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, 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.

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy) została oszacowana na 23 w pierwszym roku i 43 w roku drugim.

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.

W ramach obliczeń własnych Agencja zaktualizowała cenę bozentanu, uwzględniając produkty lecznicze objęte refundacją na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. oraz uwzględniła populację dzieci z zespołem Eisenmengera, co spowodowało wzrost liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku do 30 w pierwszym roku i 57 w drugim roku.

Według wyliczeń Agencji 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 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 (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.

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy) została oszacowana na 13 w pierwszym roku i 19 w roku drugim.

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 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 (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.

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy) została oszacowana na 231 w pierwszym roku i 245 w roku drugim.

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 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.

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy) została oszacowana na 68 w pierwszym roku i 86 w roku drugim.

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 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.

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (scenariusz nowy) została oszacowana na 70 w pierwszym roku i 82 w roku drugim.

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

NFZ rekomenduje pozostawienie leku w aktualnie realizowanym programie z uwagi na narażenie pacjenta na utratę ciągłości leczenia i brak możliwości zagwarantowania jednego budżetu na realizację poszczególnych świadczeń.

NFZ zwraca uwagę na sprzeczność ChPL i kryterium kontynuacji leczenia SIL u osób po skończeniu 18 r.ż. – „ChPL wskazuje, że osoby dorosłe mogą być leczone dopiero od II klasy czynnościowej, to w przypadku młodych dorosłych również należy przyjąć identyczne postępowanie [...] 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.”

W opinii NFZ należy pozostawić kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu SIL dotyczące rozpoznania innej etiologii TNP, kobiet w ciąży i karmiących piersią, ponieważ są zgodne z ChPL i zabezpieczają przed prowadzeniem terapii w warunkach, które mogą prowadzić do uszczerbku na zdrowiu pacjenta. Także kryterium, mówiące o braku współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli, powinno zostać utrzymane, gdyż *compliance* stanowi o sukcesie terapeutycznym.

W opinii NFZ należy utrzymać podrozdziały 3.1.1. *Interpretacja wyników badań nieinwazyjnych* oraz 3.2.2. *Interpretacja wyników badań inwazyjnych*, ponieważ zawierają one definicję nieskuteczności terapii. „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.”

Uwagi ekspertów praktyki klinicznej dotyczą niefortunnnych bądź nieprecyzyjnych zapisów dotyczących oceny skuteczności leczenia i kontynuacji leczenia w przypadku stwierdzenia nieskuteczności wcześniejszej terapii. Poruszają także kwestię zasadności i częstości przeprowadzania cewnikowania serca. Jeden z ekspertów wyraził zaniepokojenie możliwością znacznego zwiększenia dawki syldenafilu dla której 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.

Wobec przedstawionych opinii eksperckich i Narodowego Funduszu Zdrowia, Prezes Agencji zaleca dokonanie zmian w uzgodnionym programie lekowym jak na wstępie niniejszej rekomendacji oraz z uwzględnieniem uwag NFZ.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wnioskodawca wykazał 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).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 16 rekomendacji i wytycznych klinicznych we wnioskowanym wskazaniu. Starsze wytyczne zawierają głównie zalecenia dla pacjentów odnośnie zmiany trybu życia (Canadian Cardiovascular Society - CCS 2001) i leczenia prowadzonego na poziomie CCB i NO (American College of Clinical Pharmacy - 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 TNP, 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 syldenafil, 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 Cross 2014).

Sildenafil wymienia się, jako opcję w leczeniu TNP WHO FC III (American College of Chest Physicians - CHEST 2014); SIL – terapia inicjująca przez rok; WHO FC II i III; dzieci jak CHPL (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie - DGPK 2013). Pacjentów z TNP w FC III kieruje się do leczenia albo antagonistą receptora endoteliny (bosentan), inhibitorem PDE-5 (sildenafil) albo prostanoidami (inhalacja iloprostem) (ACCF/AHA 2009). Australijski Pharmaceutical Benefits Scheme przeznaczają SIL dla pacjentów w WHO FC III z pierwotną postacią TNP lub wtórną związaną z chorobą tkanki łącznej, tymczasem CHEST dla WHO FC II TNP (A) lub WHO FC IV TNP (C).

National Institute for Health and Care Excellence anulował proces wydania rekomendacji (2008), ale 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 w III klasie czynnościowej WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (TNP idiopatyczne, rodzinne i związane z chorobą tkanki łącznej).

European Society of Cardiology (ESC 2009) wymienia sildenafil do stosowania w terapii TNP związane z chorobą tkanki łącznej, TNP z nadciśnieniem wrotnym; w starszej 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.

ESC/ERS GUIDELINES 2009 dla TNP związanego z wrodzoną wadą serca (np. zespół Eisenmengera) 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. Bozentan jest zaakceptowany w Europie do leczenia zespołu Eisenmengera u pacjentów z WHO FC III z uwagi na stwierdzoną skuteczność (I B). Brak jest badań dotyczących innych leków. Stosowanie sildenafilu i tadalafilu do leczenia zespołu Eisenmengera jest anegdotyczne. Są dowody, że dożylnie podawanie epoprostenolu daje efekty w postaci poprawy stanu pacjentów z zespołem Eisenmengera. Brak jest danych, co do innych prostanoidów. Inne ERAs, inhibitory PDE5 i prostanoidy powinny być rozważone w leczeniu zespołu Eisenmengera (IIa C), tak samo jak terapia skojarzona (IIb C).

Wytyczne ESC/ERS, DGPK, czy Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK 2009) wskazują, że w tętniczym nadciśnieniu płucnym u dzieci należy rozważyć taką samą diagnostykę i taki sam algorytm terapeutyczny, jak zaleca się u dorosłych (IIa C), mimo niewielkiej ilości dowodów naukowych.

W rekomendacji DGPK 2013 zaleca bosentan do leczenia idiopatycznego TNP i TNP związanego z wrodzonymi wadami serca i zespołem Eisenmengera. Zalecenia dla dzieci oparte są na wynikach badań niskiej jakości, jednak wymieniają możliwość stosowania SIL u dzieci powyżej roku, również w TNP związanym z wrodzoną wadą serca.

Saudi Association for Pulmonary Hypertension (SAPH 2014) wymienia sildenafil spośród 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 pacjentów z chorobą serca można zacząć od wyższej dawki 0,5 mg/kg co 6 godz. podnosząc o mg/kg aż do 1,0-1,5 mg/kg.

Dzieciom w IV FC WHO i w III FC WHO, które nie uzyskują poprawy przy stosowaniu antagonisty receptora endoteliny, inhibitora PDE-5, lub wdychania prostanoidów należy podawać prostanoidy dożylnie (epoprostenol / treprostinil).

SAPH wskazuje, że łączne stosowanie leków, o różnych mechanizmach działania, które mają różne miejsca działania, wydaje się być obiecujące w leczeniu TNP (2014). Inne wytyczne (ACCF/AHA 2009) wskazują, że wraz z pojawieniem się nowych leków, terapia skojarzona u dzieci może stać się atrakcyjną opcją dla pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy lub wykazują pogorszenie w monoterapii. Jednakże dane kliniczne są obecnie ograniczone. Także Pulmonary Hypertension Association (PHA 2012), w decyzji opartej na badaniu STARTS-2 podkreśla, że bezpieczeństwo i / lub

skuteczność SIL u dzieci z nadciśnieniem płucnym w terapii skojarzonej jest nieznana. Wszystkie dzieci były leczone monoterapią syldenafilem. Z odnalezionych publikacji wynika, że leczenie skojarzone jest stosowane w wielu ośrodkach, chociaż nie zbadano jeszcze 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 Cross 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 równocześnie rozpoczęcie podawania bozentanu. Dla pacjentów z TNP w WHO FC IV lub III z nieakceptowalnym stanem choroby po monoterapii dożylnym epoprostenolem zaleca się SIL lub zwiększenie dawki epoprostenol. Dla pacjentów z TNP w WHO FC III lub IV 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 treprostinilu u pacjentów na bosentanie albo SIL wykazała poprawę w 6MWD o 20 m i jakości życia. DGPK wskazuje, że dane odnoszące się do terapii skojarzonej zarówno u dzieci jak i dorosłych z TNP idiopatycznym i dziedzicznym lub TNP związanym z wrodzonymi wadami serca są niewystarczające.

Więcej uwagi terapii skojarzonej poświęcają wytyczne ESC/ERS z 2009. Podkreślają, iż odnotowano 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 rozpoczynać tylko w ośrodkach eksperckich.

Zidentyfikowano 19 rekomendacji refundacyjnych dla syldenafilu we wnioskowanym wskazaniu.

Większość instytucji w opublikowanych rekomendacjach refundacyjnych nie odnosi się do dawki lub postaci leku (z wyjątkiem PHARMAC 2013), często nie jest też określona wymagana kategoria klasyfikacyjna pacjentów z TNP (WHO lub NYHA) (Pharmaceutical Management Agency - PHARMAC 2013, Scottish Medicines Consortium - SMC 2012, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2012, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2011), jednak większość rekomendacji wymienia II lub III klasę wg WHO (AWMSG 2010, Haute Autorité de Santé - HAS 2011, 2012), jako wskazaną i wymaganą dla zastosowania syldenafilu, z możliwością jego refundacji. Większość rekomendacji nie wskazuje na możliwość finansowania terapii skojarzonej. Kanadyjski Committee to Evaluate Drugs (CED 2014, 2008) wprost wymienia możliwość refundacji syldenafilu tylko w monoterapii. Niektóre organizacje finansują syldenafil tylko w drugiej linii leczenia (SMC 2010 po bosentanie, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2007), inne tylko w pierwszej (AWMSG 2010, HAS 2011, 2012), pozostałe nie odnoszą się do miejsca syldenafilu w procesie terapeutycznym.

Zalecenia refundacyjne rekomendują syldenafil do finansowania w leczeniu TNP w większości tylko w ramach opieki specjalistycznej, w wybranych wyspecjalizowanych ośrodkach (CADTH/CEDAC 2007, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2006, HAS 2006, 2011, NHS, PHARMAC 2013).

Istnieje grupa instytucji rekomendujących możliwość refundacji syldenafilu tylko w ograniczonej populacji pacjentów, ze wskazaniem do stosowania u dorosłych z II lub III FC WHO w pierwotnym lub wtórnym TNP lub TNP związanym z chorobą tkanki łącznej (HAS 2011, 2012, SMC 2010, CED 2010, 2008, CADTH 2007, PBAC 2006).

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (2007) zauważa, że leczenie syldenafilem jest obecnie najtańsze dla drugiej linii leczenia TNP. Komitet zalecił sildenafil do leczenia nadciśnienia płucnego o wysokim priorytecie.

Committee to Evaluate Drugs (2010) rekomenduje SIL do refundacji w ramach programu, zgodnie z określonymi kryteriami, pacjentów z PAH (III FC WHO) z pierwotną lub wtórną chorobą tkanki łącznej. Terapia skojarzona przewidziana jest tylko dla pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy po 3 miesiącach monoterapii innymi dostępnymi terapiami i spełniają określone warunki.

Finansowanie sildenafilu w TNP związanym z wrodzoną wadą serca (Eisenmenger) umożliwia HAS (2012) i SMC (2012) ale tylko u dzieci w wieku 1-17 lat. CED (2014) informuje o indywidualnym rozpatrywaniu wniosków o refundację leczenia TNP u dzieci, AWMSG (2012) rekomenduje finansowanie tylko u dzieci.

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.ż., a w Czechach leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w III klasie czynnościowej wg WHO. Tylko w 1 kraju (Włochy) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Grecja, Łotwa, Słowacja), w 2 nie jest finansowany ze środków publicznych (Estonia, Litwa), a w pozostałych 2 nie jest obecny na rynku (Portugalia, Węgry). 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.

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* (Estonia, Grecja, Litwa, Słowacja, Węgry), a w 2 nie jest finansowany ze środków publicznych (Łotwa, Portugalia). 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.07.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-344/BRB/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: 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 uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Revatio (sildenafil citras) (EAN: 5909990423040) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafilem (ICD-10: I27, I27,0)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku

Revatio (sildenafil citras) (EAN: 5909990967780) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafiliem (ICD-10: I27, I27.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 271/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Revatio (sildenafil citras) (EAN: 5909990423040) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafiliem (ICD-10: I27, I27.0)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Revatio (sildenafil citras) (EAN: 5909990967780) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) sildenafiliem (ICD-10: I27, I27.0)”
3. Raport nr AOTM-BP-4351-2/2014. 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) sildenafiliem (ICD-10: I27, I27.0)”. Analiza weryfikacyjna.