

Veletri® (epoprostenol) stosowany  
w terapii skojarzonej z inhibitorem  
PDE-5 oraz antagonistą receptorów  
endoteliny w leczeniu tętniczego  
nadciśnienia płucnego  
– analiza problemu decyzyjnego

**Instytut Arcana**

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków, 30 grudzień 2016



## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....</b>	<b>4</b>
<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i metodyka .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Populacja .....</b>	<b>11</b>
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	11
2.1.1. <i>Populacja docelowa</i> .....	11
2.2. Definicje.....	11
2.3. Etiologia i patogenezę .....	12
2.4. Rozpoznanie .....	15
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny .....	23
2.6. Rokowanie.....	24
2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	27
2.7.1. <i>Zapadalność i chorobowość</i> .....	27
2.7.2. <i>Śmiertelność</i> .....	28
2.7.3. <i>Oszacowanie liczebności populacji</i> .....	28
2.8. Niezaspokojone potrzeby– problem zdrowotny w perspektywie zdrowia publicznego .....	28
2.9. Ogólne zasady postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) .....	31
2.10. Polska praktyka kliniczna.....	33
2.11. Aktualne postępowanie medyczne .....	34
<b>3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji .....</b>	<b>42</b>
3.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	42
3.1.1. <i>Wskazanie do stosowania [2]</i> .....	43
3.1.2. <i>Dawkowanie i sposób podania [2]</i> .....	43
3.1.3. <i>Szczególnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [2]</i> .....	45
3.1.4. <i>Przeciwwskazania [2]</i> .....	46
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	47
<b>4. Interwencje opcjonalne .....</b>	<b>49</b>
4.1. Wybór interwencji opcjonalnej .....	49
4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce .....	52
<b>5. Wyniki zdrowotne.....</b>	<b>54</b>
<b>6. Typ badania .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....</b>	<b>57</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>58</b>
8.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów .....	58

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

8.4.	Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia PAH w Polsce .....	65
8.5.	Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła .....	68
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>69</b>
<b>10.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>72</b>

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY**

**Autorzy – Instytut Arcana**

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

**Eksperci kliniczni**

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 30 grudzień 2016 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

**Dane kontaktowe:**

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

**Raport wykonano na zlecenie firmy: Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.**

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>6MWD</b>	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walking distance</i> )
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ALK-1</b>	gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1
<b>AMB</b>	ambrisentan
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>BAS</b>	przedsionkowa septostomia balonowa
<b>BER</b>	beraprost
<b>BMPR2</b>	receptor typu 2. Morfogenetycznego białka kości
<b>BNP</b>	peptyd natriuretyczny typu B
<b>BOS</b>	bosentan
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>cAMP</b>	cykliczny 3'5' adenylozomonofosforan
<b>CAV1</b>	kaweolina 1
<b>CCB</b>	antagoniści kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i> )
<b>CEDAC</b>	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
<b>CHD-PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzoną wadą serca (ang. <i>congenital heart disease PAH</i> )
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	wskaźnik sercowy
<b>CMRI</b>	obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (ang. <i>cardiac magnetic resonance imaging</i> )
<b>CPET</b>	sercowo-płucny test wysiłkowy
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
<b>CTD-PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne związane chorobą tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease PAH</i> )
<b>CTEPH</b>	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> )
<b>DPG</b>	rozkurczowy gradient przezpłucny
<b>DLCO</b>	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla
<b>EIF2AK4</b>	kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ENG</b>	gen endogliny
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EPO</b>	epoprostenol
<b>ERA</b>	antagonista receptorów endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i> )
<b>ERS</b>	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i> )
<b>ESC</b>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>FC</b>	klasa funkcjonalności (ang. <i>functional class</i> )
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HIV</b>	ludzki wirus nabytego braku odporności
<b>HPAH</b>	Wrodzone (dziedziczne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable PAH</i> )
<b>HRCT</b>	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )

*Veletri<sup>®</sup> (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ILO	iloprost
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPAH	idiopatyczne (samoistne) tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic PAH</i> )
i.v.	podanie dożylnie
KCNK3	gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K
LV	lewa komora
LVEDP	ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze
MAC	macytentan
MR	rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OPDP	<i>Ontario Public Drug Programs</i>
PA	tętnica płucna
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> )
PaO <sub>2</sub>	ciśnienie parcjalne tlenu
PAPm	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PAWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCH	kapilarna hemangiomatoza płucna
PDE-5i	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PFT	badanie czynnościowe płuc
PGI <sub>2</sub>	prostacykliny
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i> )
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PL	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPH	pierwotne nadciśnienie płucne
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PVOD	zarostowa choroba żył płucnych
PVR	naczyniowy opór płucny
RA	prawy przedsionek
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i> )
RTG	radiogram klatki piersiowej
RV	prawa komora
s.c.	podanie podskórne
SMAD9	ang. <i>mothers against deceptaplegic homolog 9</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SSRIs	inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
SvO <sub>2</sub>	saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

<b>TLC</b>	całkowita pojemność płuc
<b>TNP</b>	tętnicze nadciśnienie płucne
<b>t-PA</b>	tkankowy aktywator plazminogenu
<b>TRE</b>	treprostinil
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	ultrasonografia
<b>VE/VCO<sub>2</sub></b>	stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla
<b>VO<sub>2</sub></b>	zużycie tlenu
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WU</b>	jednostki Wooda (mmHg/l/min)

## STRESZCZENIE

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku Veletri® (epoprostenol) podawanego dożylnie w terapii 3-lekowej (z inhibitorem PDE-5 + ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) będących w klasie czynnościowej IV wg WHO, zgodnie ze schematem PICO(S). Zgodnie z PICO(S) sprecyzowano: populację docelową, interwencję ocenianą, komparatory, wyniki zdrowotne oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej oraz typ badań klinicznych, które będą stanowić kryteria selekcji w przeglądzie systematycznym.

### **Populacja docelowa**

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o wskazanie wymienione we wniosku refundacyjnym, oraz zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania epoprostenolu.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) i obejmuje dwie grupy dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym i udokumentowanym PAH (IPAH, HPAH lub CTD-PAH):

- w IV klasie czynnościowej (FC) według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani);
- w IV FC według WHO/NYHA, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie FC wg WHO/NYHA).

### **Interwencja oceniana**

Interwencję ocenianą stanowi produkt leczniczy Veletri® w postaci proszka do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego:

- 0,531 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 0,5 mg epoprostenolu;
- 1,593 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 1,5 mg epoprostenolu.

Dawkowanie epoprostenolu jest zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL [2].

Lek Veletri® (epoprostenol) to jedyny produkt zarejestrowany w Polsce do leczenia dorosłych pacjentów chorujących na tętnicze nadciśnienie płucne, będących w IV klasie czynnościowej (FC) według WHO/NYHA (ref. ChPL). Dodatkowo w algorytmie postępowania terapeutycznego w Wytycznych ESC/ERS z 2015 roku epoprostenol jest rekomendowany w terapii skojarzonej jako leczenie z wyboru dla tej samej populacji pacjentów. Ponadto terapia skojarzona z epoprostenolem (trójlekowa, "najmocniejsza") jest rekomendowana w trakcie kwalifikacji /oczekiwania pacjenta z TNP na przeszczep płuc/lub płuc i serca. Obecnie nie ma w Polsce dostępu do terapii trójlekowej refundowanej przez NFZ/MZ. Pacjenci wymagający leczenia terapią swoistą trójlekową albo pozostają w fazie przedłużonej wielu badań klinicznych (np. badania Seraphin) [redacted]

### **Komparator**

Wybór komparatora został oparty o nowe wytyczne AOTMiT oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję, oraz refundowaną technologię opcjonalną. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię eksperta medycznego. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji uznano:



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

- epoprostenol i.v. w skojarzeniu z sildenafilem – EPO +SIL (populacja nowo zdiagnozowanych chorych z PAH będących w IV FC-WHO w momencie rozpoznania choroby)
- epoprostenol i.v. w terapii skojarzonej z sildenafilem (EPO+SIL) oraz treprostinil w postaci podskórnej (s.c.) lub wlewu dożylnego (i.v.) podawany w terapii skojarzonej z sildenafilem – TRE+SIL (populacja pacjentów z PAH w IV FC-WHO z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie).

#### **Wyniki zdrowotne:**

Biorąc pod uwagę specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego, uwzględniono następujące punkty końcowe, które będą oceniane w analizie efektywności klinicznej: wpływ leczenia na śmiertelność/chorobowość, poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w FC-WHO), poprawa wydolności wysiłkowej (6MWD), parametry hemodynamiczne, poprawa jakości życia, ocena masy ciała, stężenie metabolitów EPO w osoczu oraz bezpieczeństwo terapii. Wybóru punktów końcowych dokonano w oparciu o wytyczne EMA oraz na podstawie odnalezionych źródeł naukowych

#### **Typ badania**

Z uwagi na trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich, do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zostaną włączone badania analizujące zarówno skuteczność eksperymentalną jak i efektywność praktyczną epoprostenolu w PAH (badania randomizowane RCT, prospektywne i retrospektywne badania bez randomizacji, badania obserwacyjne, dostępne w pełnej wersji tekstowej lub na podstawie danych z abstraktów lub posterów konferencyjnych).

## 1. CEL I METODYKA

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku Veletri® (substancja czynna: epoprostenol) podawanego dożylnie w terapii 3-lekowej (z inhibitorem PDE-5 + ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) będących w klasie czynnościowej IV wg WHO.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [57], w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalnoprawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [58], [59] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W analizie problemu decyzyjnego wykonano ponadto:

- przegląd najważniejszych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ocenianej interwencji ze środków publicznych;
- analizę produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH).

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.*

## 2. POPULACJA

### 2.1. Opis problemu zdrowotnego

ICD-10: I27 (inne zespoły sercowo-płucne ang. *other pulmonary heart diseases*)

I27.0 (pierwotne nadciśnienie płucne; PPH ang. *primary pulmonary hypertension*)

#### 2.1.1. Populacja docelowa

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Veletri® (substancja czynna: epoprostenol), dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach programu lekowego obejmującego leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil) i antagonistą receptorów endoteliny (ERA: macytentanem, bosentanem lub ambrisentanem) u pacjentów dorosłych w klasie czynnościowej IV wg WHO.

Leczenie epoprostenolem w ramach ww. programu obejmuje następujące grupy pacjentów:

- ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); w wieku od 18 lat; z IV klasą czynnościową (FC) według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani);
- Ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); w wieku od 18 lat, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC-WHO/NYHA oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia.

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Veletri®, zarejestrowaną populację stanowią pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (samoistnym lub wrodzonym, a także związanym z chorobami tkanki łącznej) będący w klasie czynnościowej III-IV wg. WHO, u których celem jest poprawa wydolności wysiłkowej. Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) [2].

### 2.2. Definicje

**Nadciśnienie płucne** (PH, ang. *pulmonary hypertension*) jest patofizjologicznym i hemodynamicznym stanem. Definiowane jest jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm) wynoszące  $\geq 25$  mm Hg w spoczynku, oznaczone za pomocą cewnikowania prawego serca (RHC). Dawniej stosowane kryterium rozpoznania PH określone jako  $>30$  mm Hg podczas wysiłku fizycznego zostało zakwestionowane ze względu na różny wpływ na ten parametr rodzaju i nasilenia wysiłku, wieku pacjenta oraz innych czynników [4]. Według dostępnych danych, prawidłowe PAPm w spoczynku wynosi  $14 \pm 3$  mm Hg, przy górnej wartości zakresu prawidłowego około 20 mm Hg. Natomiast monitorować należy chorych z wartościami PAPm między 21. i 24. mm Hg, zwłaszcza gdy występuje u tych pacjentów podwyższone ryzyko wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) np. choroby tkanki łącznej lub dziedziczność PAH w rodzinie pacjenta [4,5].

Poniżej w tabeli przedstawiono różne definicje hemodynamiczne PH.

**Tabela 1. Definicje hemodynamiczne PH na podstawie pomiarów wykonywanych w stanie spoczynku [4]**

Definicja	Cechy*	Grupa kliniczna**
Nadciśnienie płucne (PH)	PAPm $\geq 25$ mm Hg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe PH	PAPm $\geq 25$ mm Hg PAWP $\leq 15$ mm Hg	1. <b>Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)</b> 3. PH w przebiegu chorób płuc 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe PH	PAPm $\geq 25$ mm Hg PAWP $> 15$ mm Hg	2. PH w przebiegu chorób lewego serca 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Izolowane pozawłośniczkowe PH (Ipc-PH) Złożone poza- i przedwłośniczkowe PH (Cpc-PH)	DPG $< 7$ mm Hg i/lub PVR $\leq 3$ WU <sup>^</sup> DPG $\geq 7$ mm Hg i/lub PVR $> 3$ WU <sup>^</sup>	

DPG - rozkurczowy gradient przezpłucny (rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej - średnie ciśnienie zaklinowania; PAPm - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAWP - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH - nadciśnienie płucne; PVR - naczyniowy opór płucny; WU — jednostki Wooda. \*Wszystkie pomiary wykonywane są w spoczynku. \*\*Zgodnie z Tabelą 2. <sup>^</sup>Preferowane są jednostki Wooda zamiast dyn  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup>.

Wysokość ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej określa się w praktyce klinicznej nieinwazyjną metodą na podstawie wartości maksymalnego gradientu wstecznego niedomykalności zastawki trójdzielną mierzonego metodą dopplerowską. Przy czym, nie powinno się rozpoznawać ani wykluczać PH wyłącznie na podstawie metody nieinwazyjnej, ze względu na znaczne rozbieżności w jej ocenie i pomiarach bezpośrednich u poszczególnych chorych. Zalecane jest używanie określeń zgodnych z rozpoznaniem echokardiograficznym:

- mało prawdopodobne PH,
- możliwe PH,
- prawdopodobne PH (szczegóły kryteriów: Tabela 3).

Pewne rozpoznanie PH wymaga cewnikowania serca, co pozwala ocenić pozostałe parametry opisujące sytuację hemodynamiczną w krążeniu płucnym [3].

**Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. pulmonary arterial hypertension)** należy do 1. spośród 5 podstawowych grup etiologicznych. PAH jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH oraz naczyniowym oporem płucnym  $> 3$  WU, przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH (np. PH w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH lub innych sporadycznie występujących chorób). PAH obejmuje różne postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym [4].

### 2.3. Etiologia i patogeneza

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych PH: tętnicze nadciśnienie płucne (PAH), nadciśnienie płucne zależne od niewydolności lewej komory serca, nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach [5]. Poniżej w tabeli zestawiono kompletną klasyfikację PH, która została przyjęta w Evian w 1998 r, zmodyfikowana w Wenecji w 2003 r., uaktualniona w 2008 r. w Dana Point i ostatnio w 2013 r. podczas 5th *World Symposium on Pulmonary Hypertension* w Nicei (zmiany zaznaczono pogrubioną czcionką). Niniejsza analiza dotyczy tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH), czyli grupy 1 poniższej klasyfikacji klinicznej PH.

**Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego zgodnie z wytycznymi ESC 2015 oraz 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013 [4,6]**

Grupy etiologiczne PH
<p><b>Grupa 1: tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)</b></p> <p>1.1 Idiopatyczne PAH (IPAH);</p> <p>1.2. Dziedziczne PAH (HPAH) - wywołane mutacjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genów BMPR2;</li> <li>• ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3;</li> <li>• bez znanej przyczyny.</li> </ul> <p>1.3. Wywołane przez leki lub toksyny;</p> <p>1.4. PAH związane z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH);</li> <li>• zakażeniem HIV (HIV-PAH);</li> <li>• nadciśnieniem wrotnym;</li> <li>• wrodzonymi wadami serca (CHD-PAH);</li> <li>• schistosomozą.</li> </ul>
<p><b>Grupa 1A: zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna</b></p> <p>1.5. Idiopatyczna.</p> <p>1.6. Dziedziczna - wywołana mutacjami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genów EIF2AK4;</li> <li>• innymi mutacjami.</li> </ul> <p>1.7. Wywołane przez leki, toksyny lub napromieniowanie.</p> <p>1.8. W przebiegu chorób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tkanki łącznej;</li> <li>• zakażeń HIV.</li> </ul>
<p><b>Grupa 1AA: Przetrwale PH noworodków</b></p>
<p><b>Grupa 2: PH spowodowane niewydolnością lewej komory serca</b></p> <p>2.1. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory.</p> <p>2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory.</p> <p>2.3. Wady zastawkowe.</p> <p>2.4. Wrodzone/nabyte zwężenia wpływu/wypływu z lewej komory serca i wrodzone kardiomiopatie.</p> <p>2.5. Wrodzone/nabyte zwężenia żył płucnych.</p>
<p><b>Grupa 3: PH w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii</b></p> <p>3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc.</p> <p>3.2. Śródmiąższowa choroba płuc.</p> <p>3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi.</p> <p>3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu.</p> <p>3.5. Hipowentylacja pęcherzykowa.</p> <p>3.6. Przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach.</p> <p>3.7. Wady rozwojowe.</p>
<p><b>Grupa 4: przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH (CTEPH)</b></p> <p>4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne.</p> <p>4.2. Inne zwężenia tętnic płucnych.</p> <p>4.2.1. Angiosarcoma.</p> <p>4.2.2. Inne nowotwory wewnątrznaczyniowe.</p> <p>4.2.3. Zapalenie tętnic.</p> <p>4.2.4. Wrodzone zwężenia tętnic płucnych.</p> <p>4.2.5 Pasożyty (hydatidozy)</p>
<p><b>Grupa 5: PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie</b></p>

#### Grupy etiologiczne PH

- 5.1. Zaburzenia hematologiczne – przewlekła niedokrwistość hemolityczna, choroby mieloproliferacyjne, splenektomia.
- 5.2. Choroby układowe – sarkoidoza, histiocytoza płuc, limfangioleiomiomatoza.
- 5.3. Zaburzenia metaboliczne – choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy.
- 5.4. Inne – obturacja przez guz, włóknjące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, segmentalne PH.

PH – nadciśnienie płucne; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości; ENG – gen endogliny; ALK-1 – gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1; SMAD9 – ang. *mothers against decapentaplegic homolog 9*; CAV1 – kaweolina 1; KCNK3 – gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K; HIV – ludzki wirus nabytego braku odporności; EIF2AK4 – kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego.

Nadciśnienie płucne i zmiany w łożysku płucnym stanowią podstawowy problem i cel interwencji terapeutycznej przede wszystkim w PH tętnicznym i zakrzepowo-zatorowym. W pozostałych grupach choroba podstawowa (niewydolność lewej części serca, choroby układu oddechowego itp.) jest głównym celem interwencji terapeutycznej, gdyż nasilenie PH pozostaje w silnym związku z jej zaawansowaniem [3]. Zmiany chorobowe dotyczące naczyń krążenia płucnego, niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia oporu płucnego. Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Czynniki, które sprzyjają rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej (niekorzystne hemodynamicznie zjawisko przyspieszające rozwój prawokomorowej niewydolności serca), są szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego. Rozwój prawokomorowej niewydolności serca prowadzi do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów застоju żylnego. Wraz z postępującym uszkodzeniem prawej komory można stwierdzić w surowicy zwiększone stężenie troponiny T, sugerujące martwicę kardiomiocytów. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu [3].

Zmiany patologiczne dotyczą przede wszystkim dystalnych tętnic płucnych (<500 µm średnicy). Do istotnych zmian zalicza się proliferację komórek, mechaniczne ograniczenie łożyska naczyniowego, a także dysfunkcję wydzielniczą (zmniejszone wydzielanie prostacykliny i tlenu azotu i nadmierna produkcja endoteliny), która objawia się zaburzeniem równowagi pomiędzy substancjami inicjującymi skurcz i rozkurcz naczynia oraz proliferacją i apoptozą komórek. W badaniu histologicznym stwierdza się również przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek i ich przydanki, wtórną zakrzepicę oraz tzw. zmiany splotowate, uważane za patognomoniczne dla chorób z grupy PAH. Podnato, u chorych z PAH odnotowano obniżone stężenia substancji o działaniu wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym (wazoaktywny peptyd jelitowy). Natomiast w przydancie stwierdza się zwiększone wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej w zakresie kolagenu, elastyny, fibronektyny, i tenascyny. Jednocześnie, rozwojowi PAH mogą sprzyjać komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego). U chorych z PAH stwierdza się skrzepliny zarówno w małych dystalnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych oraz zaburzenia prozakrzepowe [4,6].

W aktualnej klasyfikacji jako podgrupę 1A wyodrębniono choroby z dominującymi lub współistniejącymi zmianami dotyczącymi żył i/lub kapilar płucnych. W idiopatycznym PH nie znana jest przyczyna opisanych powyżej zaburzeń, natomiast w grupie chorych z rodzinną postacią PAH 80% stanowią pacjenci, u których zidentyfikowano szczepy mutacji genu 2 receptora morfogenetycznego białka kości BMPR-2 kodującego receptor dla czynnika wzrostu β (TGF-β). U 5% pacjentów wykryto rzadkie mutacje innych genów należących do nadrodziny TGF-β, tj. aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1 (ALK-1), endogliny (ENG) i SMAD9 (ang. *mothers against decapentaplegic 9*). U około 20% rodzin z PAH mutacje genów nie są jeszcze wykrywalne, lecz warto dodać, że ostatnio zidentyfikowano dwie nowe mutacje genowe (nie związane blisko z TGF-β): kaweoliny-1 (CAV1), która koduje białko błonowe kaweoliny, obfite w komórki śródbłonna płuc, oraz KCNK3 – gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K – member 3, które mogą wpłynąć na nowe spojrzenie na patogenezę PAH.

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

W postaciach PAH zależnych od innych patologii ciąg zmian w naczyniach płucnych może toczyć się niezależnie od aktywności choroby podstawowej [2, 3, 4].

Czynniki ryzyka definiowane są jako czynniki lub stany ułatwiające lub prowadzące do rozwoju choroby. Klasyfikacja czynników ryzyka została dokonana na podstawie siły ich związku z PH oraz prawdopodobieństwa ich roli przyczynowej. Zgodnie z tym, czynniki sklasyfikowano jako:

- zdecydowane - w przypadku epidemii lub gdy w wielośrodkowych badaniach epidemiologicznych wykazano możliwy związek choroby lub leku z wystąpieniem PAH;
- prawdopodobne - w przypadku wykazania związku w jednośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym lub w materiale na wielu chorych lub w przypadku wystąpienia regresji klinicznej i hemodynamicznej po zaprzestaniu ekspozycji na dany związek (np. w przypadku PAH wywołanego dasatinibem);
- możliwe - można podejrzewać np. w przypadku leków o mechanizmie działania podobnym do leków zaliczonych do ryzyka zdecydowanego lub prawdopodobnego, lecz dotychczas nie przebadanych (np. leki w leczeniu ADHD) [7].

Poniżej w tabeli zestawiono zaktualizowane poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, o których wiadomo, iż mogą powodować PAH.

**Tabela 3. Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn mogących powodować PAH [7]**

Ryzyko	Leki / toksyny
<b>Zdecydowane</b>	-aminoreks - fenfluramina - deksfenfluramina -toksyczny olej rzepakowy - benfluoreks - SSRI*s
<b>Prawdopodobne</b>	- amfetaminy - L-tryptofan - metamfetaminy - dazatynib
<b>Możliwe</b>	- kokaina - fenylopropanolamina - dziurawiec - chemioterapeutyki** - interferon $\alpha$ i $\beta$ - leki amfetaminopodobne

\*SSRI - inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; \*\*Podwyższone ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia u noworodka u matek przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty serotoniny podczas ciąży; \*\*Środki alkilujące mogą być przyczyną rozwoju zarostowej choroby naczyń płucnych.

## 2.4. Rozpoznanie

Ocena chorego z podejrzeniem PH wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy PH i swoistej etiologii w obrębie grupy PAH oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych [4].

Podstawowymi badaniami pomocniczymi w rozpoznaniu PH są:

- badania laboratoryjne;
- elektrokardiogram (EKG)
- radiogram klatki piersiowej (RTG);

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

- badania czynnościowe płuc;
- echokardiografia;
- scyntygrafia perfuzyjna płuc;
- tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT), tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i arteriografia płucna;
- obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI);
- ultrasonografia jamy brzusznej (USG);
- cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych;
- badania genetyczne [3,4].

### **Badania laboratoryjne**

U wszystkich chorych niezbędne jest wykonanie badań, takich jak:

- gazometria krwi tętniczej – ujawnia umiarkowaną hipoksemię; hiperkapnia jest charakterystyczna dla POChP i ośrodkowych zaburzeń regulacji oddychania;
- badania immunologiczne - przeciwciała przeciwjądrowe obecne u ok. 40% chorych z idiopatycznym PH (więc rozpoznanie układowej choroby tkanki łącznej musi opierać się na współistniejących objawach klinicznych; rutynowo należy wykonać oznaczenie przeciwciał anty-HIV);
- próby czynnościowe wątroby - zwiększone wartości wskaźników uszkodzenia wątroby mogą świadczyć o PH związanym z nadciśnieniem wrotnym;
- testy czynności tarczycy [3,4].

### **Elektrokardiogram (EKG)**

EKG może sugerować lub wspierać rozpoznanie PH, lecz nie stanowi istotnego narzędzia wykrywania PH z uwagi na niedostateczną czułość – 55% i swoistość – 70%. We wczesnym stadium PH EKG jest często prawidłowy. Nieprawidłowy EKG jest bardziej prawdopodobny w ciężkim niż w łagodnym PH. Zmiany w EKG mogą obejmować:

- *P-pulmonale* – powiększenie prawego przedsionka;
- dekstrogram (odchylenie elektrycznej osi serca w prawo);
- blok prawej odnogi pęczka Hisa;
- cechy przerostu oraz przeciążenia prawej komory;
- wydłużenie zespołu QRS i odstępu QTc [3,4].

### **Radiogram klatki piersiowej (RTG)**

W chwili ustalenia rozpoznania RTG jest nieprawidłowy u 90% chorych z idiopatycznym PAH. Do typowych objawów PH zalicza się:

- poszerzenie pnia płucnego i tętnicy pośredniej;
- powiększenie prawej komory i prawego przedsionka – zaawansowane przypadki;
- stwierdzenie cech zastoju w krążeniu płucnym – świadczy o żylnym PH lub zarostowej chorobie żył płucnych (przy baku objawów niewydolności lewej komory);
- cechy choroby śródmiąższowej lub rozedmy – przemawiają za chorobą płuc jako przyczyną PH [3, 3].

RTG może być pomocny w diagnostyce różnicowej przyczyn PH, w tym w rozróżnieniu tętniczego i żylnego PH. Stopień PH nie koreluje z zakresem nieprawidłowości radiograficznych, a prawidłowy RTG nie wyklucza PH [4].



### **Badania czynnościowe płuc**

Do badań czynnościowych płuc zalicza się:

- spirometrię – często prawidłowa; może wykazywać cechy restrykcji lub obturacji (gdy PH spowodowane chorobą mięszu płuc lub oskrzeli); w PAH mogą być obecne cechy łagodnej obturacji w obrębie drobnych oskrzeli (czasem cechy nadreaktywności oskrzeli – błędnie rozpoznawana astma);
- pletyzmografię – ma znaczenie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej, u których PH. może być wywołane izolowanym zajęciem naczyń lub włóknieniem płuc; chorobę śródmiąższową uznaje się za dominującą w rozwoju PH, gdy wartość całkowitej pojemności płuc (TLC) wynosi poniżej 60% (zwłaszcza przy współistnieniu objawów włóknienia płuc w HRCT);
- pojemność dyfuzyjną dla tlenu węgla – zwykle chorzy z PH mają zmniejszoną pojemność dyfuzyjną płuc dla CO (40-80% wartości należnej) oraz łagodnie lub umiarkowanie zmniejszoną objętość płuc; szczególnie małe wartości są charakterystyczne dla śródmiąższowych chorób płuc [3, 3].

### **Echokardiografia**

Echokardiografia jest najbardziej przydatną metodą do weryfikacji podejrzenia PH. Pozwala ona:

- wykryć powiększenie jamy prawej komory i poszerzenie pnia płucnego;
- wykryć powiększenie prawego przedsionka oraz zmniejszenie i zniekształcenie lewej komory i lewego przedsionka przez uwypuklające się przegrody serca (bardzo zaawansowane stadium choroby);
- oszacować w przybliżeniu skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej w badaniu dopplerowskim z pomiaru maksymalnej prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej (zastosowanie kontrastu echokardiograficznego intensyfikuje sygnał dopplerowski w razie śladowej i małej niedomykalności trójdzielnej);
- ocenić korelację gradientu rozkurczowego pomiędzy tętnicą płucną a drogą odpływu prawej komory z ciśnieniem średnim i rozkurczowym w tętnicy płucnej na podstawie prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki pnia płucnego;
- wykryć niewydolność prawej komory, która prowadzi do poszerzenia żyły głównej dolnej, która przestaje się zapadać podczas wdechu;
- wykryć cechy dysfunkcji lewej komory oraz nieprawidłowości zastawkowe (mogą prowadzić do żylnego PH);
- zdiagnozować wrodzone wady serca (przy uzupełnieniu o badania przezprzełykowe i kontrastowe) [3, 3].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC 2015, poniżej w tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo występowania PH na podstawie echokardiograficznych parametrów takich jak prędkość maksymalna niedomykalności trójdzielnej oraz obecności innych wskaźników wyszczególnionych w Tabela 4 [4].

Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 4. Echokardiograficzne prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego u objawowych chorych z podejrzeniem nadciśnienia płucnego według wytycznych ESC 2015 [4]

Echokardiograficzne prawdopodobieństwo wystąpienia PH	Prędkość maksymalna niedomykalności trójdzielnej [m/s]	Obecność innych echokardiograficznych „wskaźników PH”*
Niskie	≤ 2,8 lub niemożliwe do zmierzenia	Nie
Pośrednie	≤ 2,8 lub niemożliwe do zmierzenia	Tak
	2,9–3,4	Nie
Wysokie	2,9–3,4	Tak
	> 3,4	Nie muszą występować

PH – nadciśnienie płucne.

\*Patrz Tabela 5

Tabela 5. Echokardiograficzne wskaźniki sugerujące obecność PH, używane w celu oceny prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego, oceniane łącznie z pomiarem prędkości niedomykalności trójdzielnej [4]

A. Komory*	B. Tętnica płucna*	C. Żyła główna dolna i prawy przedsionek*
Stosunek wymiaru prawej komory do lewej komory mierzony u ich podstawy > 1,0	Czas akceleracji krzywej wyrzutu z prawej komory <105 ms i/lub śródskurczowe zwolnienie przepływu	Szerokość żyły głównej dolnej > 21 mm ze zmniejszoną amplitudą oddechową (< 50% podczas szybkich wdechów nosem lub < 20% podczas spokojnego oddychania)
Splaszczanie przegrody międzykomorowej (indeks ekscentryczności lewej komory > 1,1 w skurczu i/lub rozkurczu)	Wczesnorozkurczowa prędkość niedomykalności płucnej > 2,2 m/s	Pole powierzchni prawego przedsionka (w okresie końcowoskurczowym) >18 cm <sup>2</sup>
	Szerokość tętnicy płucnej > 25 mm	

\* Powinny być obecne przynajmniej dwa echokardiograficzne wskaźniki w dwóch różnych kategoriach (A/B/C) z listy, aby zmienić poziom echokardiograficznego prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego.

### Scyntygrafia perfuzyjna płuc

Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny płuc należy wykonać u chorych z PH w poszukiwaniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). W PAH scyntygraf płuc może być prawidłowy lub może wykazywać niewielkie obowdowe i niesegmentalne ubytki perfuzji, które nie są jednoznaczne z upośledzeniem wentylacji. Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny jest metodą skryningową o wysokiej czułości (90 - 100%) oraz swoistości (94 - 100%). Wadą tej metody jest uwidocznienie niepokrywających się z zaburzeniami wentylacji ubytków perfuzji także w chorobie zarostowej żył płucnych. Scyntygram jest nadal zalecany jako narzędzie w badaniach przesiewowych, przy czym coraz częściej skany wentylacyjne zastępowane są zdjęciem radiologicznym klatki piersiowej lub wysokiej rozdzielczości badaniem tomografii komputerowej płuc (CT, ang. *computed tomography*), angiografią naczyń płucnych w CT, a także trójwymiarowym rezonansem magnetycznym (MR, ang. *magnetic resonance*). MR z mapowaniem perfuzji, uznawany jest za porównywalny względem czułości do tradycyjnej scyntygrafii perfuzyjnej [3,4].

### Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, angiotomografia komputerowa z kontrastem i arteriografia płucna

Tomografia komputerowa jest powszechnie dostępnym narzędziem, które dostarcza istotnych informacji o nieprawidłowościach w zakresie naczyń, serca, mięszu płuc i śródpiersia. Ponadto, pozwala na rozpoznanie PH, wskazanie przyczyny PH (np. CTEPH lub chorobę płuc, dostarczyć wskazówek dotyczących postaci PAH oraz

informacji prognostycznych. Dodatkowo, CT o wysokiej rozdzielczości uwidacznia szczegółowo tkankę płucną i ułatwia rozpoznanie choroby śródmiąższowej oraz rozedmę płuc. Badanie to jest również pomocne w sytuacji klinicznego podejrzenia choroby zarostowej żył płucnych, charakteryzującej się: zmianami w obręku śródmiąższowym z rozlanym wewnątrzrzazikowym zmętnieniem płuc, pogrubieniem przegród międzyrzazikowych, powiększeniem węzłów chłonnych oraz płynem w jamie opłucnej. Natomiast rozlane obustronne zgrubienie przegród międzyrzazikowych i obecność małych, słabo odgraniczonych, guzkowatych zagęszczeń śródrazikowych sugeruje występowanie kapilarnej hemangiomatozy płucnej [4].

Tomografia komputerowa z angiografią płucną pomaga określić, czy u chorego występuje postać przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH (kwalifikującej się do leczenia chirurgicznego) oraz wykazać typowe CTEPH zmiany takie jak: całkowita niedrożność naczyń, niesymetryczne ubytki wypełnienia i pasma łącznotkankowe w świetle naczyń, a także nieregularny zarys błony wewnętrznej. Technika ta pozwala na identyfikację naczyń obocznych odchodzących od tętnic oskrzelowych [4].

Wykonanie tradycyjnej arteriografii płucnej (wymagane w diagnostyce przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH) u pacjentów z ciężkim PH może zwykle bezpiecznie wykonać doświadczony personel, podając nowoczesne środki kontrastowe i wykonując wstrzyknięcia selektywne (do lewej i prawej tętnicy płucnej). Angiografia ma też zastosowanie w ocenie zapalenia naczyń lub wad rozwojowych tętniczo-żylnych [4].

#### **Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI)**

Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI, ang. *cardiac magnetic resonance imaging*) umożliwia bezpośrednią ocenę wielkości, morfologii i czynności prawej komory oraz nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, a także objętości wyrzutowej, pojemności minutowej, rozszerzalności tętnicy płucnej i masy prawej komory. O występowaniu PH świadczy obecność w wynikach wzmocnienia po gadolinie, zmniejszenie rozszerzalności tętnicy płucnej i obecność wstecznego przepływu krwi. Badanie CMRI jest również pomocne w przypadku podejrzenia wad wrodzonych serca, gdy brak jednoznacznych wyników echokardiografii. Dostarcza przydatnych informacji prognostycznych zarówno na początku diagnostyki, jak i w okresie dalszej obserwacji. Przy czym na podstawie jednego pomiaru CMRI, nie można wykluczyć obecności PH [4].

Angiografia CMRI z kontrastem lub bez niego ma potencjał w badaniu naczyń płucnych u chorych z podejrzeniem CTEPH, w szczególności w sytuacjach klinicznych, takich jak podejrzenie przewlekłej zatorowości u kobiet w ciąży, u młodych pacjentów lub gdy przeciwwskazane jest wykonanie badania z kontrastem na bazie jodu [4].

#### **Ultrasonografia jamy brzusznej (USG)**

Na podstawie wyników USG jamy brzucha można potwierdzić występowanie nadciśnienia wrotnego, przy czym formalnie nie można też go wykluczyć. Dokładność diagnostyczną poprawia się poprzez zastosowanie środków kontrastowych i kolorowego doplera [4].

#### **Cewnikowanie prawego serca (RHC) i badanie reaktywności naczyń płucnych**

Cewnikowanie prawego serca pozostaje złotym standardem w ocenie hemodynamiki krążenia płucnego. Badanie hemodynamiczne wykonywane jest zazwyczaj za pomocą cewnika Swana i Ganz'a, z oceną pojemności minutowej serca metodą termodylucji. Natomiast w przypadkach przeciekowych wad serca stosuje się metodę Ficka, opartą na ocenie zużycia tlenu [3]. Cewnikowanie prawego serca wykonywane w doświadczonych ośrodkach zmniejsza częstość powikłań (1,1%) i śmiertelność (0,055%) [3,4].

Badanie reaktywności naczyń płucnych przeprowadzane jest w celu identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia antagonistami kanału wapniowego (CCB). Do ostrego badania reaktywności naczyń nie zaleca się stosowania CBB, O<sub>2</sub>, inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) lub innych leków rozszerzających naczynia. Wdychanie tlenu azotu (NO) w stężeniu 10-20 części na milion (ppm) jest metodą standardową w przypadku badań reaktywności naczyń, ale dożylnie podanie epoprostenolu, adenozyliny lub wziewnego iloprostu może być

alternatywną terapią. W tabeli poniżej przedstawiono leki najczęściej stosowane w testach reaktywności naczyń płucnych [3,4].

**Tabela 6. Droga podania, okres półtrwania, zakres dawek, sposób zwiększania dawek i czas podawania leków najczęściej stosowanych w testach reaktywności naczyń płucnych [4]**

Lek	Droga podania	Okres półtrwania	Zakres dawek*	Zwiększenie dawki**	Czas podawania <sup>^</sup>	Klasa zaleceń/poziom wiarygodności
Tlenek azotu	<i>inh</i>	15-30 s	10–20 ppm	-	5 min <sup>#</sup>	I/C
Epoprostenol	<i>i.v.</i>	3 min	2–12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min	I/C
Adenozyzna	<i>i.v.</i>	5-10 s	50–350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min	IIa/C
Iloprost	<i>inh</i>	30 min	5–20 µg	-	15 min	IIb/C

*inh* — wziewnie; *i.v.* — dożylnie; NO — tlenek azotu; ppm — jednostki na milion

\*Podano sugerowaną dawkę wstępną i maksymalną tolerowaną; \*\*Zwiększanie dawek na poszczególnych etapach podawania leku; <sup>^</sup>Czas trwania każdego etapu podawania leku; <sup>#</sup>Dla NO sugeruje się tylko jeden etap podawania w ramach podanych dawek.

Inhalacja iloprostu charakteryzuje się doraźnym działaniem na naczynia płucne, podobnym do działania tlenu azotu, i jest często stosowana w ostrych próbach hemodynamicznych. Pacjentów, u których po podaniu leku odnotowano spadek ciśnienia w tętnicy płucnej ( $\geq 10$  mm Hg do  $\leq 40$  mm Hg), przy zachowanej pojemności minutowej, można poddać próbie przewlekłego leczenia blokerem kanału wapniowego [3].

U pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), a także z cechami dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym jednocześnie z RHC, stosunkowo często powinno być dodatkowo wykonane cewnikowanie lewego serca. Ponadto, istotne jest również wykonanie pomiaru ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze serca, w celu uniknięcia błędnej klasyfikacji pacjentów z podwyższonym PAWP, jeśli wynik taki jest nieoczekiwany lub gdy może on być wynikiem niedokładnego pomiaru. Szczegóły zaleceń dotyczących cewnikowania prawego i lewego serca oraz badania reaktywności naczyń płucnych przedstawiono poniżej (Tabela 7) [4].

**Tabela 7. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i reaktywności naczyń płucnych [4]**

Klasa zaleceń/poziom wiarygodności	Zalecenia według ESC 2015
<b>Cewnikowanie prawego serca</b>	
I/C	RHC jest wskazane w celu potwierdzenia rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) oraz oceny możliwości zastosowania swoistej terapii PAH
I/B	U chorych z PH, zaleca się wykonywanie RHC w ośrodkach referencyjnych, ponieważ jest to badanie trudne technicznie i obciążone istotnym ryzykiem powikłań
IIa/C	Należy rozważyć wykonanie RHC u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (grupa 1) w celu potwierdzenia skuteczności farmakoterapii
I/C	Należy wykonać RHC u chorych z wrodzonymi przeciekami wewnątrzsercowymi w celu określenia możliwości korekcji wady
I/C	Należy wykonać RHC u chorych z PH w przebiegu choroby lewego serca (grupa 2) lub choroby płuc (grupa 3), jeśli rozważa się przeszczepienie narządów
IIa/C	Jeżeli pomiar PAWP jest niewiarygodny, należy rozważyć cewnikowanie lewej komory w celu

Klasa zaleceń/poziom wiarygodności	Zalecenia według ESC 2015
	pomiaru LVEDP
IIb/C	Można rozważyć RHC u pacjentów z podejrzeniem PH i chorobą lewego serca lub chorobą płuc w celu postawienia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej
I/C	Należy wykonać RHC u pacjentów z CTEPH (grupa 4) w celu potwierdzenia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej
<b>Badania reaktywności naczyń płucnych</b>	
I/C	Badanie wazoreaktywności naczyń płucnych należy przeprowadzać jedynie w ośrodkach referencyjnych
I/C	Badanie wazoreaktywności jest wskazane u chorych z IPAH, HPAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków w celu wykrycia chorych, których można leczyć dużymi dawkami CCB
I/C	Dodatni wynik testu wazoreaktywności definiuje się jako obniżenie PAPm $\geq 10$ mm Hg do osiągnięcia bezwzględnej wartości PAPm $\leq 40$ mm Hg przy zwiększonym lub niezmiennym CO
I/C	Badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu tlenu azotu jako wazodylatora
I/C	Alternatywnie, badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu epoprostenolu podanego dożylnie
IIa/C	Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można zastosować adenozyne jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych
IIb/C	Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można rozważyć stosowanie wziewnego iloprostu jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych
III	Nie zaleca się podawania doustnego lub dożylnego CCB w ostrym teście wazoreaktywności naczyń płucnych
III	U chorych z PAH innym niż IPAH, HPAH i PAH związanym z przyjmowaniem leków je wywołujących oraz w innych grupach PH nie zaleca się przeprowadzania testu wazoreaktywności w celu wyodrębnienia chorych, których można bezpiecznie leczyć wysokimi dawkami CCB

CTEPH — przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; LVEDP — ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze; PAWP — ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PH — nadciśnienie płucne; RHC — cewnikowanie prawego serca; CCB — antagoniści kanału wapniowego; HPAH — dziedziczne PAH; IPAH — idiopatyczne PAH; PAPm — średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne.

### Badania genetyczne

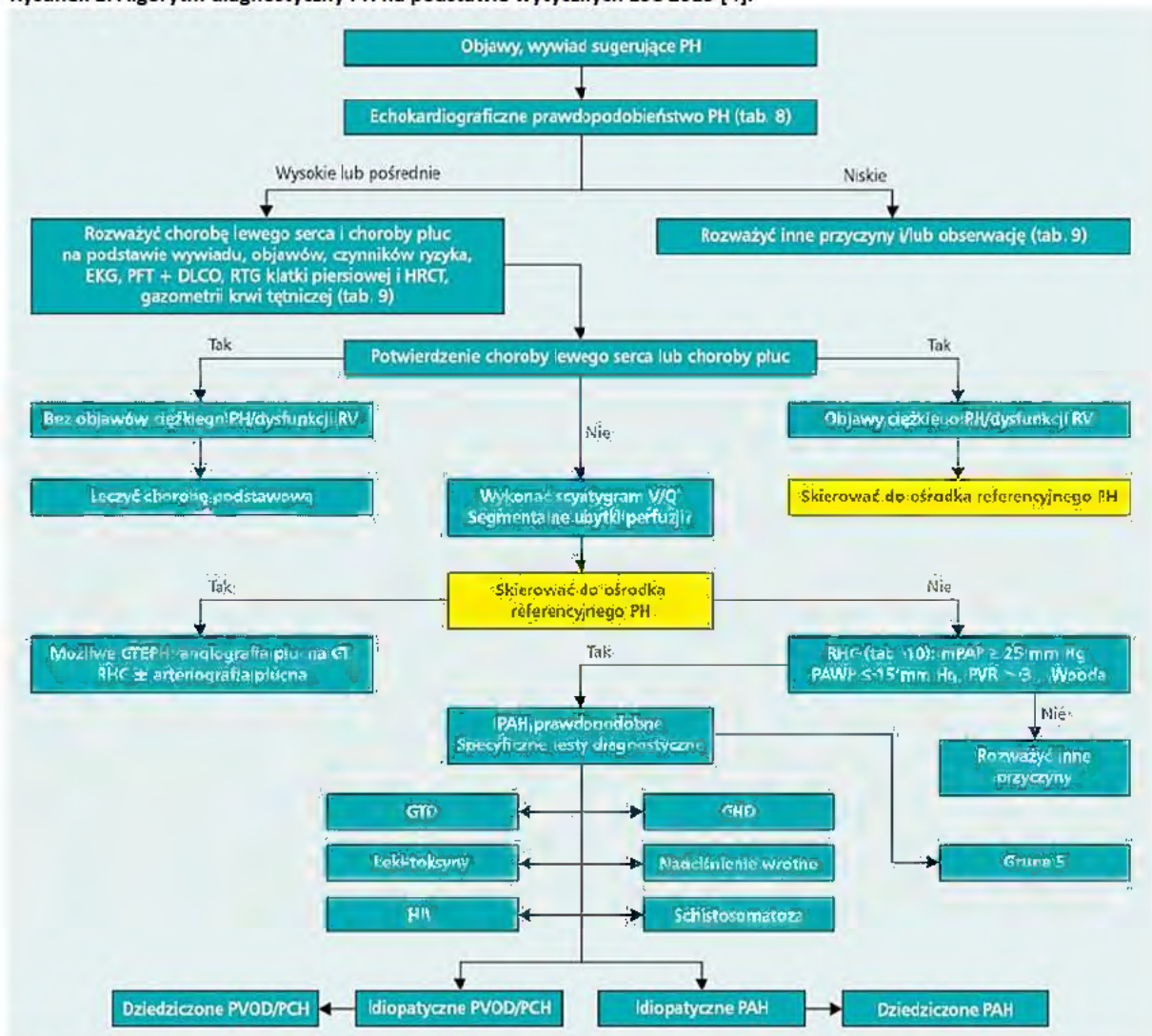
Zalecane jest, by zapewnić pacjentom równy dostęp do poradnictwa genetycznego i do testów. O dostępności badań genetycznych i poradnictwa należy poinformować zwłaszcza pacjentów ze sporadycznym lub rodzinnym PH lub z zarostową chorobą żył płucnych/kapilarną hemangiomatozą płucną (PVOD/PCH). Podczas realizacji tych badań nie jest wymagana obecność wykwalifikowanych specjalistów. U pacjentów z idiopatycznym PAH uznanym za sporadyczne lub wywołane przez leki hamujące łąknienie oraz u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku PH powinno być oferowane w ośrodkach referencyjnych poradnictwo genetyczne i badania przesiewowe w kierunku mutacji *BMPR2* (mutacje punktowe i duże przegrupowania). Gdy mutacja *BMPR2* nie zostanie zidentyfikowana u chorych z rodzinnym PAH lub u pacjentów z IPAH w wieku  $<40$  lat, lub gdy PAH występuje u pacjentów z dziedziczną krwotoczną teleangiektazją lub z wywiadem rodzinnym tej choroby, można wykonać badanie przesiewowe w kierunku genów *ACVRL1* i *ENG*. W przypadku braku mutacji w genach *BMPR2*, *ACVRL1* lub *ENG*, można wykonać badania przesiewowe w kierunku rzadkich mutacji, takich jak np. *KCNK3* lub *CAV1*. Pacjenci ze sporadyczną lub rodzinną PVOD/PCH powinni być badani w kierunku mutacji *EIF2AK4*. Obecność bi-allelicznej mutacji *EIF2AK4* jest wystarczająca do potwierdzenia diagnozy PVOD/PCH bez wykonywania niebezpiecznej biopsji płuca z potwierdzeniem histologicznym [4].

### Algorytm diagnostyczny

Poniżej przedstawiono zintegrowany algorytm diagnostyczny (Rysunek 1), który może być przydatny jako punkt wyjścia w każdym przypadku podejrzenia PH, gdyż zwłaszcza idopatyczna postać PAH rozpoznawana jest poprzez wykluczenie.

Proces diagnostyczny rozpoczyna się od identyfikacji częstszych postaci PH (grupa 2 - choroby lewego serca i grupa 3 - choroby płuc), w następnej kolejności rozpoznaje się grupę 4. – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH, a ostatecznie rozpoznaje się grupy 1. i 5. – idiopatyczne PAH i PAH w przebiegu rzadkich chorób. W diagnostyce PAH należy uwzględnić występowanie różnicowej zadyszki wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u pacjentów 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 PAH (np. z obciążającym wywiadem rodzinnym, z CTD, z chorobą niedokrwienną serca, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, przyjmujących leki/narkotyki lub toksyny, o których wiadomo, że mogą indukować PAH) [4].

**Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny PH na podstawie wytycznych ESC 2015 [4].**



Algorytm diagnostyczny; CHD – wady wrodzone serca; CT – tomografia komputerowa; CTD – choroba tkanki łącznej; CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; EKG – elektrokardiogram, HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości; PA – tętnica płucna; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PAWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PFT – badania czynnościowe płuc; PH – nadciśnienie płucne; PVOD/PCH – zarostowa choroba żył płucnych/kapilarna hemangiomatoza płucna; PVR – naczyniowy opór płucny; RHC – cewnikowanie prawego serca; RV – prawa komora; skandygram V/Q – skandygram wentylacyjno-perfuzyjny aBazując na samej angiografii płucnej przy użyciu CT można mylnie pominąć rozpoznanie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Poniżej zebrano zalecenia ESC 2015 dotyczące zaproponowanej strategii diagnostycznej.

**Tabela 8. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej zgodnie z ESC 2015 [4]**

Zalecenia według ECS 2015	Klasa zaleceń/poziom wiarygodności
Zaleca się wykonanie echokardiografii w ramach nieinwazyjnej diagnostyki pierwszego rzutu u pacjentów z podejrzeniem PH	I/C
Zaleca się scyntygram V/Q lub samą scyntyografię perfuzyjną płuc u chorych z niewyjaśnioną przyczyną PH w celu wykluczenia CTEPH	I/C
CT z angiografią kontrastową PA jest wskazana w diagnostyce chorych z CTEPH	I/C
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne, czynności tarczycy i zakażenia HIV są wskazane u wszystkich chorych z PAH w celu rozpoznania choroby współistniejącej	I/C
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest wskazane jako badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia wrotnego	I/C
Badanie czynnościowe płuc z oceną DLCO jest zalecane w początkowej ocenie pacjentów z PH	I/C
HRCT należy rozważyć u wszystkich pacjentów z PH	IIa/C
Tradycyjną arteriografię płucną należy rozważyć w diagnostyce chorych z CTEPH	IIa/C
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca nie jest zalecana u chorych z PAH	III

CT – tomografia komputerowa; CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO – pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności; HRCT – CT wysokiej rozdzielczości; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PH – nadciśnienie płucne.

## 2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Objawy PAH są niespecyficzne i dotyczą postępującej niewydolności prawej komory (RV), która zazwyczaj związana jest z wysiłkiem. Do najczęstszych należą: duszności, zmęczenie, osłabienie, bóle dławicowe oraz omdlenia. Natomiast rzadziej odnotowywane są nudności i wymioty spowodowane wysiłkiem oraz suchy kaszel. W bardzo zaawansowanych przypadkach objawy obserwowane są również w spoczynku [3,4].

Do objawów przedmiotowych PAH należą:

- objawy prawokomorowej niewydolności serca;
- szmery niedomykalności zastawki trójdzielnej lub płucnej;
- głośny II ton serca nad zastawką płucną;
- 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;
- unoszenie skurczowe prawej komory serca;
- trzeci ton serca RV;
- szmer naczyniowy słyszalny w okolicy międzyłopatkowej;
- objawy przewlekłej niewydolności żylniej (zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych), mogące sugerować etiologię zakrzepowo-zatorową [3,4].

Rozwinięte PH ma charakter postępujący [3]. U pacjentów z zaawansowanym PAH występuje zazwyczaj podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, powiększenie wątroby, wodobrzusze oraz obrzęki obwodowe i chłodne kończyny. Przeprowadzenie badań klinicznych zwykle daje wynik prawidłowy. Teleangiektazje, owrzodzenia palców i sklerodaktylię obserwuje się w sklerodermii, a wdechowe trzeszczenia mogą wskazywać na śródmiąższowe choroby płuc. Natomiast znamiona pajęczkowe, zanik jąder i rumień dłoni sugerują chorobę

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

wątroby. Występowanie palców pałeczkowatych może wskazywać na obecność zarostowej choroby żył płucnych, sinicznej wady wrodzonej serca śródmiąszkowej choroby płuc lub choroby wątroby [4]. Wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej często występuje objaw Raynnauda, stwierdza się go również u ok. 14% chorych z idiopatycznym PH. U 50% chorych z idiopatycznym PH występują cechy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. W wywiadzie należy również uwzględnić przyjmowanie leków zmniejszających łaknienie, objawy obturacyjnego bezdechu sennego oraz rodzinne występowanie chorób naczyń płucnych, zwłaszcza w młodym wieku [3].

## 2.6. Rokowanie

Jednym z najsilniejszych czynników rokowniczych jest klasa czynnościowa (FC, ang. *functional class*) oceniana w 4-stopniowej klasyfikacji WHO, przedstawiona poniżej w tabeli.

**Tabela 9. Klasy czynnościowe WHO przydatne w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z PAH [3,4]**

Klasa	Opis
I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym, którzy nie odczuwają ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego.
II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym i niewielkim ograniczeniem wydolności fizycznej. Nie mają objawów w spoczynku, ale zwykła aktywność prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego.
III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym i umiarkowanym ograniczeniem wydolności fizycznej. Nie mają objawów w spoczynku, ale aktywność mniejsza od normalnej prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego.
IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym, którzy nie są w stanie wykonać jakiegokolwiek wysiłku fizycznego i mogą mieć w spoczynku objawy niewydolności prawej komory. Duszność i zmęczenie mogą być obecne w spoczynku i są nasilane przez każdą aktywność fizyczną.

Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 r., zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), służy do oceny ciężkości objawów PAH. Jednym z narzędzi pomocnych w rokowaniu oraz zakwalifikowaniu do poszczególnych metod leczenia są również testy oceniające wydolność wysiłkową (np. testy 6-minutowego marszu, 6MWT). Test ten, prosty w wykonaniu i powtarzalny dostarcza informacji nie tylko dotyczących osiągniętego dystansu, ale również duszności wysiłkowej (w skali Borga) oraz wartości pulsoksymetrii mierzonej na palcu. Ponadto istotne są markery biochemiczne (stężenie peptydunatriuretycznego typu B), badanie EKG oraz MR serca (pośrednie i bezpośrednie wskaźniki dysfunkcji prawej komory) [3]. W celu uzyskania pełnego obrazu stanu pacjenta zaleca się kompleksową ocenę z wykorzystaniem zarówno wyników z badań klinicznych, jak i badania hemodynamicznego, EKG oraz markerów biochemicznych (wieloczynnikowa ocena rokownicza). Ponadto, końcowa ocena chorego powinna opierać się na wynikach z seryjnych oznaczeń, a nie na pojedynczych



*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

wskaźnikach, których wyniki mogą okazać się rozbieżne. Co więcej, na podstawie pojedynczych parametrów nie jest możliwe wytyczenie wyraźnych granic kwalifikujących chorych do dobrego czy złego rokowania [4].

W tabeli poniżej zestawiono kilka wskaźników o znanej wartości prognostycznej, stosowanych jako narzędzia w obserwacji przedłużonej.

**Tabela 10. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w PAH [4]**

Wskaźniki prognostyczne* (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko <5%	Pośrednie ryzyko 5–10%	Wysokie ryzyko >10%
Objawy kliniczne niewydolności prawej komory	Nie	Nie	Tak
Tempo narastania objawów	Brak	Wolne	Szybkie
Omdlenia	Brak	Sporadyczne**	Częste^
WHO-FC	I, II	III	IV
6HMWD	> 440 m	165-440	< 165 m
Spiroergometryczna próba Wysilkowa	Szczytowe VO <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg (> 65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO <sub>2</sub> < 36	Szczytowe VO <sub>2</sub> 11–15 ml/min/kg (35–65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO <sub>2</sub> 36–44,9	Szczytowe VO <sub>2</sub> < 11 ml/min/kg (< 35% wartości należnej) nachylenie VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Stężenie NT-proBNP w osoczu	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Badania obrazowe (echokardiografia, CMRI)	Powierzchnia RA < 18 cm <sup>2</sup> bez płynu w osierdziu	Powierzchnia RA 18–26 cm <sup>2</sup> brak lub minimalna ilość płynu w osierdziu	Powierzchnia RA > 26 cm <sup>2</sup> , płyn w osierdziu
Hemodynamika	RAP < 8 mm Hg CI ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	RAP > 14 mm Hg CI < 2,0 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

\*Większość proponowanych zmiennych i wartości granicznych jest oparta na opiniach ekspertów. Mogą one dostarczyć informacji prognostycznych i mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji terapeutycznych, ale ich zastosowanie w przypadku poszczególnych pacjentów musi być stosowane z rozważaniem. Trzeba również pamiętać, że większość z tych zmiennych została zatwierdzona głównie dla IPAH i poziom odcięcia stosowany powyżej niekoniecznie musi mieć zastosowanie do innych form PAH. Ponadto, przy ocenie ryzyka należy uwzględnić stosowanie zaakceptowanych terapii i ich wpływ na w/w zmienne. \*\*Sporadyczne omdlenia podczas energicznych lub ciężkich ćwiczeń lub sporadyczne omdlenia ortostatyczne u skądinąd stabilnego pacjenta. ^Nawracające epizody omdleń, nawet przy małej lub zwykłej aktywności fizycznej.

6HMWD - test 6-minutowego marszu; BNP - peptyd natriuretyczny typu B; CI - wskaźnik sercowy; CMRI - obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego; NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RA - prawy przedsionek; RAP - ciśnienie w prawym przedsionku; SvO<sub>2</sub> - saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej; VE/VCO<sub>2</sub> - stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla; VO<sub>2</sub> - zużycie tlenu; WHO-FC - klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

W kolejnej tabeli przedstawiono zaproponowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC 2015), metody oceny i czas ich przeprowadzania w długoterminowej obserwacji chorych z PAH.

**Tabela 11. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z PAH[4].**

	Wyjściowo (przed leczeniem)	Co 3-6 miesięcy*	Co 6-12 miesięcy*	3-6 miesięcy po zmianie leczenia*	W przypadku pogorszenia klinicznego
Ocena kliniczna i określenie WHO- FC	+	+	+	+	+
EKG	+	+	+	+	+
6MWT/skala duszności Borga	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+
Echokardiografia	+		+	+	+
Podstawowe badania laboratoryjne**	+	+	+	+	+
Rozszerzone badania laboratoryjne <sup>^</sup>	+		+		+
Gazometria <sup>^^</sup>	+		+	+	+
Cewnikowanie prawego serca	+		+ <sup>#</sup>	+ <sup>##</sup>	+

\*Odstępy czasowe regulowane w zależności od potrzeb pacjenta.

\*\*Podstawowe badania laboratoryjne obejmują morfologię krwi, INR (u pacjentów otrzymujących antagonistów witaminy K), stężenie w surowicy kreatyniny, sodu, potasu, AspAT/AlAT (u pacjentów otrzymujących ERA), bilirubiny i BNP/NT-proBNP.

<sup>^</sup>Rozszerzone badania laboratoryjne obejmują: tyreotropinę, troponinę, kwas moczowy, gospodarkę żelaza (żelazo, ferrytynę, rozpuszczalny receptor transferyny) i inne zmienne, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.

<sup>^^</sup>Z tętniczej lub arterializowanej krwi kapilarnej; może być zastąpiona pomiarem saturacji tlenem krwi obwodowej u stabilnych pacjentów lub gdy gazometria nie jest dostępna.

<sup>#</sup>Powinny być brane pod uwagę.

<sup>##</sup>W niektórych ośrodkach wykonuje się RHC w regularnych odstępach czasu w okresie obserwacji.

AlAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BNP - peptyd natriuretyczny typu B; CPET - sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria); EKG - elektrokardiogram; ERA - antagoniści receptorów endoteliny; FC - klasa czynnościowa; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RHC - cewnikowanie prawego serca; 6MWT - test 6-minutowego marszu.

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym PH wynosił około 3 lata, a u chorych w IV klasie czynnościowej poniżej 6 miesięcy. Obecnie przy zastosowaniu terapii „celowanej” około 90% leczonych pacjentów z PH przeżywa rok, natomiast 80% 2 lata. Jednocześnie, przy zachowanej reaktywności naczyń płucnych przeżywalność wzrasta do 5 lat u około 95% chorych. Wśród podtypów PAH najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś chorych z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Wystąpienie krwiopłucia spowodowanego przez anastomozy pomiędzy tętnicami oskrzelowymi, a łożyskiem płucnym, świadczy o złym rokowaniu w PAH. Schyłkowa niewydolność prawej komory stanowi główną przyczynę zgonów chorych z PAH [3].

Szacunkowa śmiertelność roczna wśród pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka wynosi 5-10%. Najczęściej dotyczy chorych III klasy wg WHO-FC, z umiarkowanymi zaburzeniami wydolności wysiłkowej i objawami dysfunkcji RV (bez niewydolności RV). Natomiast w grupie wysokiego ryzyka, rokowania dotyczące rocznej

śmiertelności wynoszą >10%, a chorzy są w III lub IV klasie WHO-FC, z postępującą chorobą oraz objawami ciężkiej dysfunkcji lub niewydolności RV oraz wtórnej niewydolności narządowej [4]. W tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka terapią z wyboru jest terapia skojarzona z włączeniem dożylną prostacykliny.

Ciąża nadal wiąże się z wysoką śmiertelnością u pacjentek z PAH. Ryzyko zgonu w okresie okołoporodowym szacowane jest na około 17-50% [3,7,8]. Jednak, według ostatniego raportu, wyniki dotyczące pacjentek w ciąży z PAH uległy poprawie, zwłaszcza u kobiet z długoterminową zachowaną reaktywnością naczyń płucnych, gdy choroba była dobrze kontrolowana [4].

## 2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

### 2.7.1. Zapadalność i chorobowość

Tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi z Francji PAH występuje u 15/mln dorosłych osób, a zapadalność wynosi 2,4/mln/rok [3,4]. W Wielkiej Brytanii notuje się 97 przypadków na milion, z przewagą kobiet wobec mężczyzn w stosunku 1,8. Najniższe szacunki częstości występowania idiopatycznego PAH (IPAH) wskazują 5,9 przypadków na milion ludności. W Europie rocznie częstość występowania i zapadalność na PAH waha się w zakresie 15-60 i 5-10 przypadków na milion ludności odpowiednio. W Polsce według najnowszych oszacowań obserwuje się stały wzrost wskaźników zarówno chorobowości jak i zapadalności od co najmniej 6 lat [23].

U około połowy pacjentów z PAH występuje idiopatyczne, dziedziczne lub polekowe PAH. U 10-35% chorych występuje PH w twardzinie układowej, zwłaszcza w postaci ograniczonej (zespół CREST), a u około 7% pacjentów z toczeniem rumieniowatym, a także przy współwystępowaniu reumatoidalnego zapalenia stawów i mieszanej choroby tkanki łącznej. PH w przebiegu uszkodzenia wątroby i nadciśnienia wrotnego występuje u 2% chorych z marskością wątroby i u 4% ze wskazaniem do przeszczepienia wątroby. W 0,5% przypadków zakażenie HIV jest powikłane rozwojem PH. Szacuje się, że u około 25% chorych z łagodną lub umiarkowaną hipokseją, PH rozwija się w ciągu 6 lat i zazwyczaj ma postać łagodną [3]. Nadciśnienie płucne może mieć aż 60% pacjentów z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory (LV) i do 70% chorych z izolowaną dysfunkcją rozkurczową. W wadach zastawkowych lewego serca częstość występowania PH zwiększa się z nasileniem wady i objawów. Nadciśnienie płucne stwierdza się w zasadzie u wszystkich chorych z objawową wadą zastawki mitralnej i u 65% chorych z objawową stenozą aortalną [4]. Ponadto, u 0,006-0,01% osób przyjmujących leki zmniejszające łaknienie odnotowano PH już po 3 tygodniach ich przyjmowania. Obecnie PAH jest częściej diagnozowany u pacjentów w podeszłym wieku, przez co w aktualnych rejestrach średni wiek w momencie rozpoznania waha się między 50-65 lat [3].

Według dostępnych danych, w okresie od 1.10.2015r. do 1.10.2016 r. liczba dorosłych pacjentów z PAH w Polsce wyniosła [REDACTED], a więc wzrosła w porównaniu z rokiem poprzednim, w którym odnotowano 753 osób. Natomiast liczba nowo diagnozowanych pacjentów z PAH w tym samym okresie wyniosła [REDACTED]. Chorobowość PAH w Polsce oszacowano na poziomie [REDACTED], a zapadalność na tę chorobę na [REDACTED]. Ci istotne obserwuje się tendencję wzrostową w ocenie tych parametrów epidemiologicznych na przestrzeni sześciu ostatnich lat [9, 23].

### 2.7.2. Śmiertelność

W USA umieralność znormalizowana do wieku waha się między 4,5 i 12,3 na 100 000 ludności [3]. Według najnowszych danych, w Polsce w okresie od 1.10.2015r. do 1.10.2016 r. łączny odsetek zgonów z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego oszacowano na poziomie ██████████, a więc więcej niż w roku poprzednim (w którym odnotowano 45 przypadków zgonów -6,3%/rok) [9, 23].

### 2.7.3. Oszacowanie liczebności populacji

Oszacowanie wielkości populacji, w której terapia trójlekowa z zastosowaniem epoprostenolu z inhibitorem PDE-5 oraz ERA miałyby być stosowana w Polsce w ramach programu lekowego, przeprowadzono w oparciu o przeprowadzone konsultacje z ekspertem klinicznym ██████████, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Oszacowana liczebność populacji pacjentów z PAH [10]

Parametr	Rok	
	2017	2018
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Szczegółowe dane dotyczące powyższego oszacowania przedstawiono w dokumencie: *Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia* [10].

W powyżej wymienionej analizie przedstawiono również szczegółowe dane odnośnie oszacowań populacji pacjentów z PAH w IV klasie czynnościowej wg WHO/NYHA w stosunku do całkowitej liczby pacjentów z PAH, i przeprowadzonych w oparciu o dane literaturowe ██████████

██████████  
██████████  
██████████ [10].

## 2.8. Niezaspokojone potrzeby – problem zdrowotny w perspektywie zdrowia publicznego

Tętnicze nadciśnienie płucne jest rzadkim i bardzo poważnym schorzeniem, które może ostatecznie prowadzić do prawo komorowej niewydolności serca i śmierci pacjenta. W PAH istotne jest by choroba została zdiagnozowana w jak najwcześniejszym stadium, a leczenie zostało wdrożone jak najszybciej, z dobrą odpowiedzią pacjenta na daną terapię. Zamierzeniem leczenia PAH jest poprawa jakości życia (m.in. zmniejszenie duszności i poprawa wydolności fizycznej), zapobieganie postępowi choroby oraz wydłużenie życia. Szansa na osiągnięcie tych zamierzeń jest tym większa, im więcej tzw. celów terapeutycznych osiąga pacjent w czasie terapii. Niezaspokojona potrzeba dla pacjentów z PAH dotyczy dostępności do skutecznej terapii, która

pozwoliłaby na osiągnięcie tych celów. Do połowy lat 80-tych rokowanie chorych z PAH było niekorzystne wskutek ograniczonych opcji leczenia PAH. Choć historia leczenia PAH zaczęła się od monoterapii z zastosowaniem epoprostenolu, obecnie dostępne opcje leczenia znacznie poprawiły perspektywę pacjentów z PAH. Aktualnym standardem jest łączenie ze sobą leków (terapia skojarzona), dając nadzieję pacjentom z PAH oraz możliwość na walkę z chorobą [11].

Pacjenci z PAH zdiagnozowani w klasie czynnościowej IV wg WHO lub tacy, którzy pomimo leczenia z zastosowaniem dwu-lekowej terapii doznają pogorszenia do stanu IV FC, stanowią szczególną grupę chorych, dla których terapia 3-lekowa EPO+ SIL+ERA byłaby szansą na opóźnienie lub zatrzymanie progresji choroby, a nawet poprawę stanu zdrowia (co przekłada się na wydłużenie życia) i polepszenie jakości życia. Jednak, w oparciu o rejestr REVEAL, w którym między innymi badano podgrupę 294 chorych z PAH, u których wystąpiło pogorszenie do IV FC-WHO/NYHA, można stwierdzić, iż leczenie stosowane u większości poważnie chorych pacjentów nie jest optymalne (dożylna prostacyklina i terapia skojarzona nie stosowane spójnie). Monoterapia była stosowana u 27,6% pacjentów z IV FC-WHO PAH, z czego monoterapia prostacykliną podawaną dożylnie lub podskórną u 14,6%, natomiast terapia skojarzona - u 67,7% pacjentów, z czego PGI<sub>2</sub> i.v./s.c.+ERA u jedynie 9,9%, a PGI<sub>2</sub> i.v./s.c.+PDE-5i u 16,1%, a u 18,2% terapia 3-lekowa z prostacykliną i.v./s.c. (dane dla kohorty u których zgon wystąpił z dowolnej przyczyny, ale podobne również do danych dla kohorty pacjentów, u których zgon był związany z PAH) [12]. Inne dane analizujące 446 pacjentów leczonych terapią PAH donoszą, że choć 46,2% chorych było w III/IV FC-WHO tylko połowa (24,4%) otrzymywało leczenie skojarzone, a leczenie skojarzone z PGI<sub>2</sub> podawaną dożylnie zaledwie 4,7% z wszystkich pacjentów. Ponadto autorzy publikacji zwracają uwagę na potrzebę innowacyjnych terapii skojarzonych, z uwagi na rosnące obciążenie związane z PAH ze wzrostem zaawansowania choroby, mimo dostępnych terapii [13].

Zgodnie z wypowiedzią eksperta klinicznego [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ECS) u pacjentów w klasie czynnościowej II lub III najwyższą klasę zaleceń mają połączenia ERA z PDE-5i: ambrisentan + tadalafil, macintentan + sildenafil oraz riociguatu + bosentan i selexipag + ERA i/lub PDE-5i. W obecnym programie terapeutycznym NFZ możliwe są tylko połączenia ERA + PDE-5i. W przypadku nieskuteczności przedstawionych połączeń przejawiającej się wskazują na konieczność dodania kolejnego leku specyficznego dla tętniczego nadciśnienia płucnego. W przypadku gdy pacjent znajduje się w klasie czynnościowej IV powinien być dodany dożylny epoprostenol. Wytyczne nie przewidują zamiany leku z jednej grupy do drugiej, np. leku z grupy ERA na leki z grupy prostacykliny. Bezpieczeństwo tego typu postępowania nie zostało nigdy zbadane. Obecny program terapeutyczny leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego nie dopuszcza stosowania terapii trójlekowej, co w praktyce oznacza konieczność zrezygnowania z jednego z leków stosowanych w leczeniu skojarzonym dwulekowym w momencie konieczności włączenia prostacykliny [14].

W opracowaniach japońskich zastosowanie terapii trójlekowej zwykle sekwencyjnie u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym skutkuje długim, niespotykanym w populacji europejskiej przeżyciem. W badaniu Ogawa et al 2014 leczenie tej grupy chorych połączeniem analogów prostacykliny (zwykle EPO, 77%), ERA (68%) i PDE-5i (52%) skutkowało 3 letnim przeżyciem rzędu 96% i 10 letnim przeżyciem 78% [15].

Ekspert kliniczny również popiera [REDACTED] u pacjentów z PAH nieleczonych wcześniej i zdiagnozowanych w IV FC-WHO. U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej IV ESC zaleca stosowanie terapii łączonej obejmującej dożylny EPO od razu po postawieniu rozpoznania (początkowa terapia łączona). Również jedną z opcji o najwyższej klasie zaleceń jest BOS (ERA) + SIL (PDE-5i) + dożylny EPO (klasa zaleceń IIa). Wytyczne te oparte są na wynikach badania obserwacyjnego *Sitbon et al. 2014*, w którym terapia trójlekowa z zastosowaniem dożylnego EPO+BOS+SIL u pacjentów z PAH w klasie

czynnościowej III lub IV skutkowało 100% przeżyciem w obserwacji 3 letniej [16]. Dla porównania w badaniach rejestrowych aktualnie przeżycie pacjentów z PAH w obserwacji 3-letniej wynosi 70% dla chorych w klasie czynnościowej III i 40% dla chorych w klasie czynnościowej IV [17]. Należy podkreślić, że poziom dowodów naukowych w przypadku terapii schorzeń rzadkich jest niski i ograniczony z uwagi na małą liczbę randomizowanych badań klinicznych, krótkie okresy obserwacji i leczenia, a także rzadką dostępność twardych punktów końcowych w próbach.

W przypadku, gdy pomimo leczenia farmakologicznego z zastosowaniem prostacykliny choroba postępuje, jedyną opcją może pozostać przeszczepienie płuc. Ogólnym wskazaniem do przeszczepienia płuc u pacjenta z PAH jest nieskuteczność dotychczasowej terapii, wyczerpanie możliwości terapeutycznych i utrzymywanie się klasy czynnościowej III lub IV. Zabieg ten jest obciążony dużym ryzykiem [11]. Liczba przeprowadzanych transplantacji płuc/serca u chorych z PAH na terenie USA znacząco zmalała na przestrzeni wielu lat. W 2012 roku przeprowadzono mniej niż 100 takich zabiegów w porównaniu z latami 90-tymi, kiedy ok. 200 transplantacji płuc/serca rocznie przeprowadzano na świecie. Ponadto liczba takich zabiegów przeprowadzanych w ramach danego ośrodka jest mała (jedynie 8 ośrodków, w których przeprowadza się ponad 4 takie transplantacje rocznie). Szacowana mediana przeżycia pacjentów po transplantacjach wynosi 3,3 lata z umieralnością mocno przesuniętą w kierunku pierwszych 3 miesięcy po transplantacji (mediana przeżycia pacjenta, który przeżyje pierwsze 3 miesiące może sięgać 10 lat) [18].

Wg danych rejestru POLTRANSPLANT (Biuletyn Informacyjny 2016, nr 1) w Polsce w roku 2015 ogółem (z różnych przyczyn) przeszczepiono 24 płuca, choć wszystkich oczekujących w 2015 roku było 97 osób. Choć brak jest danych specyficznych dla PAH, przeszczepienia w tym wskazaniu stanowią niewielki odsetek wszystkich przeszczepień [14, 19]. W wypowiedzi eksperta klinicznego [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]. Współczesne standardy leczenia TNP wskazują jednak na konieczność wczesnego włączenia terapii trójlekowej z zastosowaniem prostacykliny, wtedy kiedy terapia dwulekowa nie skutkuje osiągnięciem celów leczenia określonych w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [14].

Pierwszą i jedyną obecnie istniejącą organizacją w Polsce zrzeszającą od 2007 roku chorych z PH i ich bliskich to Polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i ich Przyjaciół. Jednym z zadań tej Organizacji jest współpraca z Ministrem Zdrowia, NFZ i Polskim Towarzystwem Kardiologicznym celem wypracowania najlepszego modelu leczenia PH, poziomu i dostępności do świadczeń zdrowotnych oraz cen leków. [11].

W przeprowadzonym w pięciu krajach Europejskich (Francji, Niemczech, Włochach, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii) badaniu ankietowym, które objęło 326 pacjentów z PAH i 129 ich opiekunów, badano cztery główne obszary wpływu PAH na: sferę fizyczną i praktyczną, sferę emocjonalną, sferę ekonomiczną oraz potrzebę informacji i zaopatrzenia. Wyniki tego badania dowiodły, że 56% pacjentów i 57% opiekunów potwierdza, że ta rzadka choroba wywiera znaczący wpływ na ich codzienne życie, w zależności od jej stanu zaawansowania (klasy FC-WHO). 85% chorych z PAH i 29% opiekunów potwierdza, że choroba ma wpływ na wykonywaną przez nich pracę, a w szczególności u 73% pacjentów przychód został zredukowany, pozostawiając większość rodzin dotkniętą tą chorobą z przychodem poniżej przeciętnej wskutek ograniczenia zdolności do pracy. Dodatkowo, ponad połowa ankietowanych pacjentów i jedna trzecia opiekunów skarży się na wzrastające z postępem choroby uczucie izolacji, z powodu braku zrozumienia choroby nie tylko wśród rodziny i przyjaciół, ale również całego otoczenia. Pacjentom w chorobie towarzyszy frustracja (35% pacjentów doświadczyło w ostatnim miesiącu), brak zrozumienia, brak zadowolenia w wykonywaniu codziennych aktywności, złość i niska samoocena, z kolei opiekunom - stres (25%) związany z próbą sprostania wymaganiom i odpowiedzialnością wzrastającą wraz ze spadkiem stanu funkcjonalności FC podopiecznych [20].

Z perspektywy zdrowia publicznego obciążenie społeczno-ekonomiczne w odniesieniu do chorób rzadkich tj. PAH jest duże [21]. PAH jest wyniszczającą chorobą, która przenika wszystkie aspekty życia codziennego pacjenta:

funkcjonowanie fizyczne, socjologiczne i emocjonalne. Obiecujący jest fakt, że w warunkach klinicznych coraz częściej uznaje się istotę jakości życia pacjenta poprzez przestrzeganie w większej mierze zaleceń praktycznych i implementację miar jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w ocenie skuteczności klinicznej leczenia [22].

Podsumowując, zarówno przytoczone informacje odnośnie farmakoterapii stosowanej w obecnej praktyce klinicznej w Polsce, jak i dane dotyczące stanu przeprowadzanych transplantacji i ryzyka związanego z tym inwazyjnym zabiegiem, wnioskowana terapia trzylekowa (EPO+SIL+ERA) stanowi obiecującą nadzieję na lepsze „jutro” dla chorych z PAH w zaawansowanym stadium choroby (IV FC-WHO). Rozważając tę 3-lekową kombinację, należy mieć na względzie nie tylko skuteczność kliniczną samej terapii, ale również dobro pacjenta od strony jakości jego codziennego życia, związanej ze zdolnością funkcjonowania w sferze fizycznej, emocjonalnej, jak i społecznej.

## **2.9. Ogólne zasady postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH)**

Leczenie nadciśnienia płucnego zależne jest od grupy etiopatologicznej PH oraz rokowania. W tętnicznym nadciśnieniu płucnym kluczową rolę odgrywa badanie reaktywności naczyń płucnych – ostra próba hemodynamiczna. U chorych z zachowaną wazoreaktywnością, niezależnie od klasy czynnościowej, można rozpocząć leczenie blokerem kanału wapniowego, a u pozostałych – lekami korygującymi dysfunkcję śródbłonna i działającymi antyproliferacyjnie. Jednocześnie, przed podjęciem decyzji o sposobie terapii należy także określić klasę czynnościową. W zależności od klasy czynnościowej, do najczęściej stosowanych leków należą:

- inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE-5i);
- antagoniści receptora dla endoteliny (ERA);
- prostanoidy, a w szczególności prostacykliny (PGI<sub>2</sub>);
- riocyguat (Adempas) [3].

### Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Sildenafil, tadalafil oraz wardenafil to inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i), których ekspresję obserwuje się w naczyniach płucnych.

Zastosowanie leków z grupy PDE-5i prowadzi do znaczącego rozszerzenia naczyń płucnych. Sildenafil podawany w dawce 20 mg trzy razy na dobę poprawia parametry hemodynamiczne jak również czynnościowe. Obecnie w Polsce z tej grupy leków stosowany jest sildenafil (20 mg trzy razy na dobę) i tadalafil (40 mg raz dziennie). Leki te stosuje się w monoterapii lub terapii skojarzonej. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących terapii PDE-5i zalicza się ból głowy, zaczerwienie twarzy, objawy żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia widzenia barwnego [3].

### Antagoniści receptora endotelinowego

Bosentan, ambrisentan jak również macytentan to substancje czynne należące do grupy leków będących antagonistami receptora endotelinowego (ERA), wszystkie stosowane w Polsce. Bosentan (BOS) jest nieselektywnym doustnym blokerem receptorów ET<sub>A</sub> oraz ET<sub>B</sub> i jest najszerzej przebadanym lekiem stosowanym w różnych postaciach PH. Dawkowanie BOS wynosi 125mg 2 x dziennie. Ambrisentan (AMB), podawany zwykle w dawce 5-10 mg raz dziennie, jest bardziej swoistym blokerem receptora ET<sub>A</sub>. Macytentan (MAC) jest podwójnym swoistym inhibitorem receptora endoteliny charakteryzującym się istotnie wyższym powinowactwem do receptora endotelinowego oraz istotnie niższym ryzykiem interakcji z innymi lekami

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

stosowanymi w terapii PAH. Jest on również jedynym lekiem z grupy ERA, posiadającym udowodniony wpływ na redukcję epizodów zachorowania i/lub zgonu u pacjentów leczonych.

Skuteczność leczenia inhibitorami receptora endotelinowego wydaje się być dobrze udokumentowana. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących leczeniu ERA jest zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, przy czym AMB oraz MAC charakteryzują się istotnie mniejszą hepatotoksycznością [3].

#### Prostanoidy/prostacykliny

Mechanizmu korzystnego działania prostacyklin pomimo utraty zdolności do rozszerzania naczyń upatruje się w ich antyproliferacyjnym działaniu na śródbłonek tętniczek płucnych. W leczeniu PAH wykorzystuje się następujące prostanoidy/prostacykliny: epoprostenol (EPO), treptostinil (TRE), iloprost (ILO) oraz beraprost (BER), z czego trzy pierwsze stosowane są w Polsce. Epoprostenol to pierwszy prostanoid stosowany w terapii idiopatycznego PAH charakteryzujący się szybkim i silnym działaniem. EPO podaje się w ciągłym wlewie ze względu na krótki okres półtrwania. Treptostinil jest syntetycznym analogiem prostacykliny stosowanym w ciągłym wlewie podskórnym (s.c.) Iloprost jest analogiem prostacykliny, który można stosować w formie inhalacji (dostępny w Polsce) oraz dożylnie (i.v.). Zaletą podawania drogą wziewną jest selektywne rozszerzenie naczyń płucnych w obszarach dobrze wentylowanych i znacznie mniejsze działanie systemowe. Leczeniu prostanoidami najczęściej towarzyszą następujące działania niepożądane: zaczerwienie twarzy, ból głowy, ból żuchwy, biegunka oraz hipotensja [3].

#### Riocyquat

Bezpośredni stymulator cykazy guanylowej, zarejestrowany przez FDA do stosowania zarówno w grupie 1 PH, jak i – jako pierwszy lek – w przewlekłym zakrzepowo-zatorowym PH u chorych niekwalifikujących się do endarterektomii płucnej. Dawkę ustala się indywidualnie w zakresie od 1 do 2,5 mg 3 razy dziennie. Nie stosuje się go razem z inhibitorem PDE-5 ze względu na duże ryzyko hipotensji [3].

#### **Postępowanie w przypadku niewystarczającej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia farmakologicznego**

U pacjentów, u których pomimo zastosowanego leczenia zachowawczego nie uzyskuje się optymalnych efektów leczenia, można rozważyć przeszczepienie płuc/ płuc lub serca lub zabieg septostomii przedsionkowej [3].

#### **Przeszczepienie płuc/płuc lub serca**

Wskazaniem do przeszczepienia narządów jest ciągła progresja choroby pomimo stosowanego leczenia zachowawczego, ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Transplantacja powinna dotyczyć jednocześnie obu płuc, ze względu na niekorzystne ryzyko redystrybucji w przepływie krwi do płuca przeszczepionego o znacznie mniejszym oporze naczyniowym w przypadku przeszczepu jednego płuca. Po przeszczepieniu płuc opór naczyniowy płucny biorcy ulega istotnemu i trwałemu zmniejszeniu. Śmiertelność okołoperacyjna określana jest na poziomie 15-30%. Najnowsze dane wskazują na poprawę odległego rokowania u chorych po przeszczepieniu płuc z powodu PH. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-75% [3].

#### **Septostomia przedsionkowa**

Wskazaniem do wykonania zabiegu są objawy ciężkiej niewydolności prawej komory, nawracające omdlenia, hipotensja systemowa oraz postępujące wyniszczenie, które narasta pomimo optymalnego leczenia zachowawczego. Zalecana technika polega na wytworzeniu otworu w przegrodzie międzyprzedsionkowej stopniowaną dylatacją balonową, co zapewnia równoważną poprawę hemodynamiczną i objawową, ale cechuje się mniejszym ryzykiem w porównaniu z oryginalną techniką wycinania otworu lancetem. Przedsionkowej septostomii balonowej (BAS) nie zaleca się u pacjentów w okresie schyłkowym, z wyjściowym średnim RAP > 20 mmHg i spoczynkowym wysyceniem krwi tętniczej tlenem < 80% przy oddychaniu powietrzem pokojowym.



Doświadczenie wskazuje na korzyść zabiegu u chorych w klasie IV WHO - FC z niewydolnością RV oporną na leczenie zachowawcze lub z ciężkimi omdleniami. Zabieg można też rozważyć u osób oczekujących na leczenie przeszczepem lub gdy leczenie zachowawcze nie jest dostępne. PrzedSIONKOWĄ SEPTOSTOMIĘ BALONOWĄ należy uznać za zabieg paliatywny lub pomostowy, który powinien być wykonywany tylko w ośrodkach mających doświadczenie z tą metodą [3].

## 2.10. Polska praktyka kliniczna

Obecnie Program leczenia PAH wybranymi lekami antyproliferacyjnymi u dorosłych realizowany jest w 23 ośrodkach na terenie Polski [11, 23]. Warto dodać, iż pacjenci z PAH powinni być leczeni w ośrodkach referencyjnych (wg opinii ekspertów ECS ośrodki prowadzące co najmniej 50 pacjentów z PAH lub CTEPH), które miesięcznie przyjmują co najmniej 2 nowo kierowanych chorych z udokumentowanym PAH lub CTEPH), czyli takich z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem, a także z zapleczem sprzętowym do diagnostyki i leczenia chorych. [11, 23].

Zwykle leczenie rozpoczyna się od monoterapii. Po kilku tygodniach lub miesiącach ponowna ocena pacjenta w celu wykazania osiągnięcia bądź nie określonych celów terapeutycznych jest podstawą do odpowiednio utrzymania tego leczenia lub podjęcia decyzji dołączenia kolejnego leku, przy braku przeciwwskazań (leczenie skojarzone). W przypadku PAH dołączanie kolejnego leku powinno się odbywać odpowiednio wcześniej, gdy cele terapeutyczne nie są osiągnięte, a nie dopiero gdy zaobserwuje się postęp choroby [11].

W praktyce klinicznej w Polsce, zgodnie z wypowiedzią eksperta klinicznego, stosuje się następujące schematy leczenia [11, 23].

[11, 23].

Obecnie też w rzeczywistej praktyce polskiej w leczeniu PAH [11, 23].

- [14].

Aktualna rzeczywista praktyka kliniczna w Polsce, zgodnie z wypowiedzią eksperta klinicznego, [14].

[14].

## 2.11. Aktualne postępowanie medyczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 3 aktualne rekomendacje dotyczące postępowania farmakologicznego w leczeniu pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

### Wytyczne ESC/ERS 2015 [4]

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [4] w momencie rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego należy zadbać, aby dalsze prowadzenie chorego obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka eksperckiego.

Wśród ogólnych zasad leczenia PAH wymieniono: unikanie ciąży, szczepienie przeciwko grypie i pneumokokom oraz wsparcie psychospołeczne [I/poziom wiarygodności C]. Należy rozważyć również nadzorowany trening fizyczny u chorych z PAH i z pogorszeniem wydolności fizycznej, leczonych farmakologicznie [IIa/poziom wiarygodności B], dawanie tlenu w trakcie lotu samolotem chorym w III i IV klasie czynnościowej WHO i chorym ze stale utrzymującym się ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej ( $\text{PaO}_2$ )  $<8$  kPa (60 mm Hg) [IIa/poziom wiarygodności C], w przypadku operacji planowych - preferowanie znieczulenia zewnątrzoponowego zamiast ogólnego, jeśli tylko możliwe [IIa/poziom wiarygodności C]. Nie zaleca się podejmowania przez chorych z PAH nadmiernie intensywnej aktywności fizycznej, powodującej niepokojące objawy [III/poziom wiarygodności C].

### Terapia wspomagająca

W ramach terapii wspomagającej zaleca się stosowanie diuretyków u pacjentów z PAH i z objawami prawokomorowej niewydolności serca oraz zatrzymywania wody w ustroju, a także stosowanie ciągłej, długoterminowej tlenoterapii u chorych z PAH i ze stale utrzymującym się  $\text{PaO}_2 <8$  kPa (60 mm Hg) [I/poziom wiarygodności C]. Można również rozważyć doustne leczenie przeciwkrzepliwe u chorych z PAH idiopatycznym, dziedzicznym lub spowodowanym użyciem leków zmniejszających łąknienie oraz korekcję niedokrwistości i/lub gospodarki żelazowej u chorych z PAH [IIb/poziom wiarygodności C]. Natomiast nie jest zalecane stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny antagonistów receptora angiotensynowego,  $\beta$ -blokerów ani iwabradyny u chorych z PAH, o ile leki te nie są wskazane z powodu chorób współistniejących (tj. wysokiego ciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej lub niewydolności lewokomorowej) [III/poziom wiarygodności C].

### Swoista farmakoterapia

Dla grupy chorych z PAH idiopatycznym, dziedzicznym lub wywołanym przez leki, którzy odpowiadają na ostrą próbę reaktywności naczyń zalecane jest podawanie blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach, i kontynuowanie u nich takiego leczenia, jeśli pozostają w I lub II klasie WHO oraz gdy doszło do widocznej poprawy hemodynamicznej (prawie normalizacji) [I/poziom wiarygodności C]. Ponadto, konieczne jest ścisłe monitorowanie z pełną oceną po 3-4 miesiącach leczenia (z RHC włącznie) u chorych z PAH idiopatycznym, dziedzicznym lub wywołanym przez leki oraz leczonych blokerami kanału wapniowego w dużych dawkach [I/poziom wiarygodności C]. Również u pacjentów z PAH w III lub IV klasie WHO lub u chorych bez poprawy hemodynamicznej (bliskiej normalizacji) po zastosowaniu blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach zaleca się rozpoczęcie leczenia swoistego [I/poziom wiarygodności C]. Natomiast nie zaleca się stosowania blokerów kanału wapniowego w dużych dawkach u chorych, u których nie przeprowadzono próby reaktywności naczyń lub którzy nie odpowiadają na te leki, z wyłączeniem sytuacji, gdy przepisuje się je w standardowych dawkach z powodu innych wskazań (np. objawu Raynauda) [III/poziom wiarygodności C].

Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO przedstawiono w tabeli poniżej.

Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 13. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO [4]

Metoda leczenia	Klasa zaleceń/Poziom wiarygodności		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Antagoniści wapnia	I/C*	I/C*	-
Antagoniści receptora endoteliny	ambrisentan	I/A	IIb/C
	bosentan	I/A	IIb/C
	Macitentan <sup>^</sup>	I/B	IIb/C
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	sildenafil	I/A	IIb/C
	tadalafil	I/B	IIb/C
	wardenafil <sup>&amp;</sup>	IIb/B	IIb/C
Stymulatory cykazy guanylowej	riociguat	I/B	IIb/C
Prostanoidy	Epoprostenol dożylny <sup>^</sup>	-	I/A
	iloprost wziewny	-	I/B
	iloprost dożylny <sup>&amp;</sup>	-	IIa/C
	treprostinil podskórny	-	I/B
	treprostinil wziewny <sup>&amp;</sup>	-	I/B
	treprostinil dożylny <sup>#</sup>	-	IIa/C
	treprostinil doustny <sup>&amp;</sup>	-	IIb/B
	beraprost <sup>&amp;</sup>	-	IIb/B
Agoniści receptora IP	selexipag (doustnie) <sup>&amp;</sup>	I/B	I/B

\*Jedynie u chorych z dodatnim testem reaktywności naczyń płucnych=klasa I dla idiopatycznego PAH, dziedzicznego PAH i PAH wywołanego lekami; klasa IIa dla PAH w przebiegu innych chorób; <sup>^</sup>Czas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszyły śmiertelność całkowitą #U pacjentów, którzy nie tolerują podawania podskórnego; &Ten lek nie jest zatwierdzony przez EMA w chwili publikacji tego dokumentu. EMA — European Medicines Agency; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; RCT — kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; WHO-FC — klasa czynnościowa wg WHO.

### Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej klas leków, stało się standardem postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Terapia łączona stanowi atrakcyjną opcję również w leczeniu PAH, ponieważ terapię można skierować na trzy oddzielne szlaki: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs), które są zaangażowane w postęp choroby. Leczenie skojarzone może być stosowane sekwencyjnie lub od samego początku terapii. Sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią zarówno w RCT, jak i w praktyce klinicznej: do monoterapii jest dodawany drugi lek, a potem trzeci w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia. Zalecenia i dowody dotyczące stosowania konkretnych leków w początkowej terapii skojarzonej oraz w sekwencyjnej terapii skojarzonego leczenia PAH w zależności od klasy czynnościowej WHO-FC ujęto odpowiednio w tabelach (Tabela 14 i Tabela 15).

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

**Tabela 14. Zalecenia dotyczące skuteczności początkowej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej WHO. Kolejność według skuteczności [4]**

Metoda leczenia	Klasa zaleceń/Poziom wiarygodności		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
AMB + tadalafil*	I/B	I/B	IIb/C
Inne ERA + PDE-5i	IIa/C	IIa/C	IIb/C
BOS + SIL + EPO i.v.	-	IIa/C	IIa/C
BOS + EPO i.v.	-	IIa/C	IIa/C
Inne ERA lub PDE-5i + TRE s.c.	-	IIb/C	IIb/C
Inne ERA lub PDE-5i + inne analogi prostacyklin i.v.	-	IIb/C	IIb/C

\* Czas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszyły śmiertelność całkowitą (zdefiniowane prospektywnie).

ERA — antagoniści receptorów endoteliny; i.v. — dożylnie; PDE-5i — inhibitory fosfodiesterazy typu 5; RCT — kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; s.c. — podskórnie; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

**Tabela 15. Zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. Kolejność według skuteczności i porządku alfabetycznego [4]**

Metoda leczenia	Klasa zaleceń/Poziom wiarygodności		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
MAC +SIL*	I/B	I/B	IIa/C
riociguat +BOS	I/B	I/B	IIa/C
Seleksypag <sup>A</sup> + ERA i/lub PDE-5i*	I/B	I/B	IIa/C
SIL+EPO	-	I/B	IIa/B
TRE wziewny +SIL lub BOS	IIa/B	IIa/B	IIa/C
ILO wziewny +BOS	IIb/B	IIb/B	IIb/C
tadalafil +BOS	IIa/C	IIa/C	IIa/C
AMB +SIL	IIb/C	IIb/C	IIb/C
BOS +EPO	-	IIb/C	IIb/C
BOS + SIL	IIb/C	IIb/C	IIb/C
SIL + BOS	IIb/C	IIb/C	IIb/C
Inne podwójne kombinacje lekowe	IIb/C	IIb/C	IIb/C
Inne potrójne kombinacje lekowe	IIb/C	IIb/C	IIb/C
riociguat +SIL lub innego PDE-5i	III/B	III/B	III/B

\*Czas do pogorszenia klinicznego jako pierwotny punkt końcowy w RCT lub leki, które zmniejszyły śmiertelność całkowitą (zdefiniowane prospektywnie); <sup>A</sup>Ten lek nie jest zatwierdzony przez EMA w chwili publikacji dokumentu ESC 2015.

EMA — *European Medicines Agency*; ERA — leki blokujące receptor endoteliny; PAH — tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5i — inhibitory fosfodiesterazy typu 5; RCT — kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; WHO-FC — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

Wytyczne praktyki klinicznej tworząc rekomendację wzięły pod uwagę wyniki metaanalizy 6 RCT opartych na terapii skojarzonej, obejmującą łącznie 858 pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną leczenie skojarzone zmniejsza ryzyko pogorszenia stanu klinicznego RR: 0,48 (95% CI: 0,26; 0,91), a także istotnie zwiększa 6MWD o 22 metry oraz zmniejsza średnie PAP, RAP i PVR. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. Zmniejszenie śmiertelności całkowitej nie było istotne statystycznie. Jednak śmiertelność w RCT u chorych z PAH przyjmujących leki jest stosunkowo niska i aby osiągnąć istotność statystyczną, wielkość próby musiałaby obejmować kilka tysięcy pacjentów [4,27]. W jednym z nowszych badań z udziałem 23 wcześniej nieleczonych pacjentów z PAH, którym od początku podawano łączoną terapię epoprostenolu z bosentanem, porównano z dopasowaną historyczną grupą leczoną samym epoprostenolem [28]. Badanie wykazało statystycznie istotny większy spadek PVR w grupie od początku leczonej terapią skojarzoną, ale te korzyści hemodynamiczne nie przekładały się na istotną statystycznie różnicę w przeżywalności lub w przeżyciu bez transplantacji [4,28]. Z kolei badanie pilotażowe u 19 pacjentów w III i IV klasie WHO-FC z zastosowaniem od początku potrójnej kombinacji lekowej wskazuje na wstępne korzyści długoterminowe takiego postępowania u pacjentów z ciężką postacią PAH [4,29].

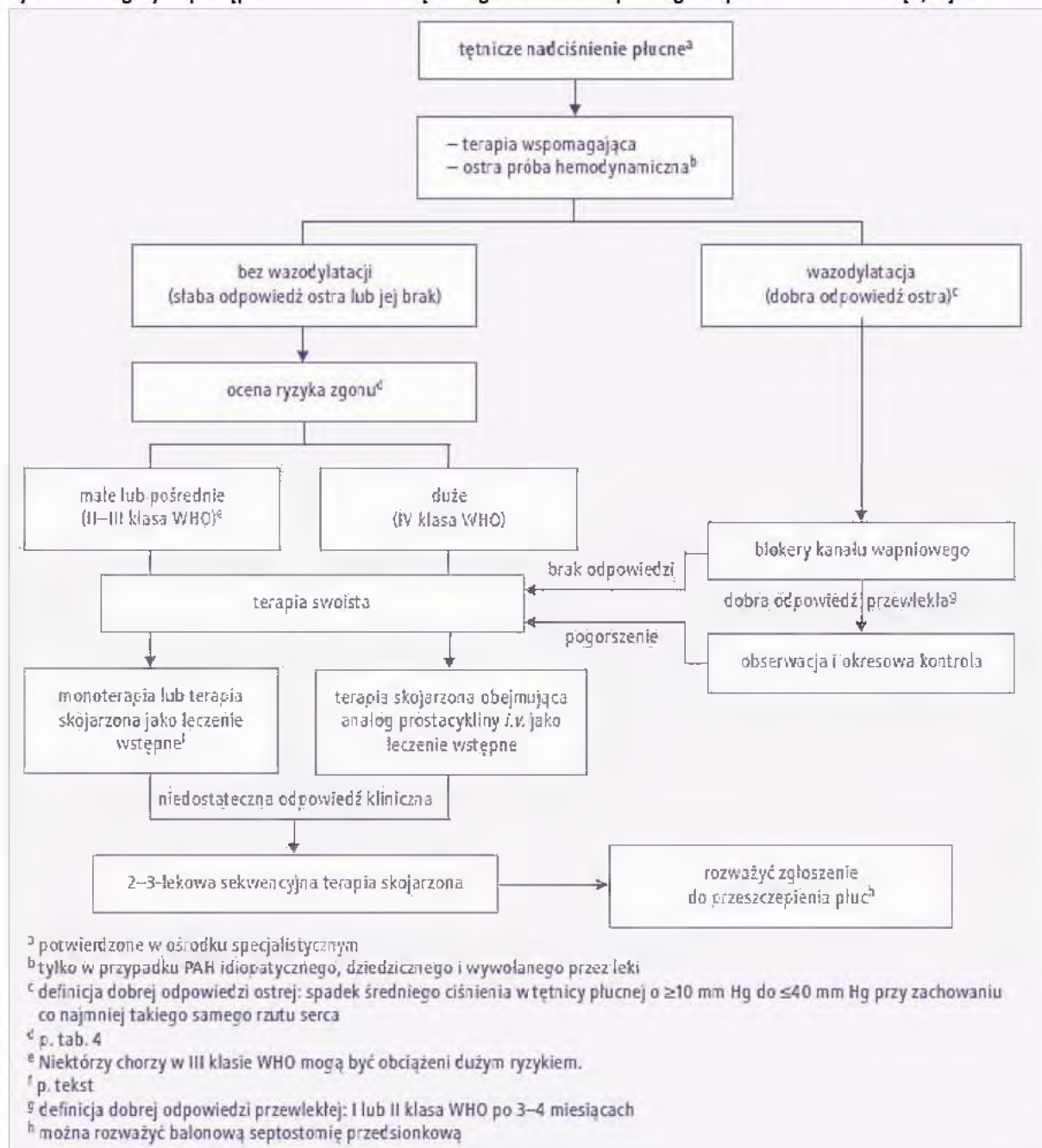
### Leczenie inwazyjne

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

W wytycznych zaleca się hospitalizację na oddziale intensywnej opieki medycznej chorych z PH w IV klasie WHO i z tachykardią (>110/min), hipotensją (ciśnienie tętnicze skurczowe <90 mm Hg), skąpomoczem i zwiększającym się stężeniem mleczanów w wyniku chorób współistniejących lub bez związku z nimi [I/poziom wiarygodności C]. Natomiast pacjentom w III-IV klasie według WHO zalecane jest wspomaganie inotropowe w razie hipotensji [I/poziom wiarygodności C], niezwłoczne przeszczepienie płuc po stwierdzeniu nieadekwatnej odpowiedzi klinicznej na maksymalną farmakoterapię [I/poziom wiarygodności C] lub balonowej septostomii przedsionkowej, w przypadku niepowodzenia maksymalnej farmakoterapii [IIb/poziom wiarygodności C].

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawia schemat poniżej (Rysunek 2).

**Rysunek 2. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego na podstawie ESC 2015 [4,30].**



### Wytyczne ACCP 2014 [24]

Zalecenia ogólne względem postępowania w leczeniu PAH nie różnią się w znacznym stopniu od wytycznych ESC z 2015 roku. W dokumencie rekomenduje się systematyczne i konsekwentne monitorowanie stanu pacjenta ze zdiagnozowanym PAH, z wykorzystaniem klasy czynnościowej według WHO, pomiaru wydolności wysiłkowej oraz wyników badań laboratoryjnych, echokardiografii i zmiennych hemodynamicznych. Ocena powinno się przeprowadzać w specjalistycznych centrach diagnostycznych. W przypadku braku przeciwwskazań, zalecane jest wykonanie u pacjentów z PAH badań ostrej reaktywności naczyń. U pacjentów, którzy uzyskali dodatni wynik przeprowadzonego testu, należy rozważyć podawanie CCB.

Nieleczeni dotychczas pacjenci z PAH, z objawami w II oraz III klasie czynnościowej według WHO, którzy nie kwalifikują się lub u których terapia CBB okazała się nieskuteczna, powinni rozpocząć monoterapii od antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil) lub stymulatorów rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (riociguat). Nie zaleca się stosowania w pierwszej linii leczenia pozajelitowego lub wziewnego prostanoidami u pacjentów w II klasie wg WHO.

U pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg WHO, u których stwierdzono gwałtowną progresję choroby lub z symptomami słabej prognozy, zaleca się rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami w postaci:

- ciągłego wlewu dożylnego epoprostenolu lub treprostinilu;
- ciągłego wlewu podskórnego treprostinilu.

Natomiast wśród pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby pomimo stosowanego leczenia jedną lub dwoma klasami leków doustnych (ERA, PDE-5i) należy rozważyć zastosowanie prostanoidów w postaci:

- wlewu dożylnego EPO lub TRE;
- inhalacji z TRE lub ILO.

Pacjenci z IV klasy czynnościowej wg WHO, którzy nie byli wcześniej leczeni, powinni zostać poddani monoterapii prostanoidami stosowanymi pozajelitowymi: epoprostenol lub treprostinilu w formie ciągłego wlewu dożylnego. W przypadku braku tolerancji lub odmowy stosowania pozajelitowej drogi podawania leku, zaleca się stosowanie prostanoidów w formie wziewnej w połączeniu z antagonistami receptorów endoteliny (BOS lub inhalacje ILO lub TRE w skojarzeniu).

### Wytyczne Nice 2013 [25]

Jedną z najważniejszych zmian wprowadzonych w zaktualizowanych wytycznych jest zmiana klasyfikacji wiarygodności odnosząca się do efektów zdrowotnych ocenianych w ramach leczenia PAH, uznano bowiem, iż jedynie klinicznie istotne punkty końcowe tj. śmiertelności, pogorszenie choroby odzwierciedlają rzeczywisty stan pacjenta, podczas gdy ocena wysiłkowa chorego stanowi w świetle nowych dowodów jedynie surogat. Biorąc pod uwagę opisaną wcześniej hierarchię w zakresie punktów końcowych, jedynie macytentan, dla którego w badaniu *SERAPHIN* użyto jako pierwszorzędowego punktu końcowego oceny wpływu leczenia na śmiertelności i/lub chorobowości jak również epoprostenol dla którego wykazano istotną redukcję śmiertelności posiadają najwyższą rekomendację (poziom I).

Wytyczne Nice wprowadzają rekomendacje dla dwóch nowych cząsteczek: macytentanu oraz riociguatu, produkt leczniczy sitaksentan został usunięty z wytycznych.

Istotna różnica w porównaniu z wytycznymi ESC/ERS 2009 dotyczy zmian zaleceń odnoszących się do rehabilitacji i treningu fizycznego. Najnowsze wyniki badań wskazują, iż umiarkowany trening fizyczny poprawia wydolność wysiłkową chorych na PAH, zmniejszając uczucie zmęczenia oraz poprawia jakość ich życia.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

W momencie rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego należy zadbać, aby dalsze prowadzenie chorego obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka eksperckiego. Następnie rekomenduje się wdrożenie leczenia wspomagającego na które składa się podanie doustnych leków przeciwwązkowych, moczopędnych, tlenu i digoksyny.

### Leczenie I rzutu

Badanie reaktywności naczyń nadal pozostaje obowiązkowe w identyfikacji pacjentów, którzy skorzystają z leczenia CCB.

W grupie chorych z dodatnim wynikiem testu u których pomimo zastosowania odpowiedniej terapii (CCB) nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie jak również w grupie chorych, z negatywnym wynikiem testu różnicującego zaleca się różne opcje terapeutyczne w zależności od stopnia zaawansowania choroby (klasyfikacji FC-WHO).

W ramach leczenia I rzutu u pacjentów będących w klasie czynnościowej **II FC-WHO** rekomenduje się wyłącznie leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, riociguatem oraz tadalafilami i sildenafilami. Wytyczne podkreślają istotną rolę MAC jako jedynego leku z grupy ERA, posiadającego udowodniony wpływ na redukcję śmiertelności i/lub chorobowości u pacjentów leczonych. Jest to jedyny lek z grupy doustnych ERA lub PDE-5i, dla którego dostępne są wiarygodne wyniki badań.

W przypadku pozostałych leków rekomendowanych w tej grupie chorych tj. BOS, AMB, SIL, tadalafilu oraz riociguatu wiarygodność dostępnych dowodów naukowych koncentruje się na wynikach badań RCT przeprowadzonych w krótkim okresie czasu gdzie wykazano, iż leki te stosowane w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego prowadzą do istotnego statystycznie wzrostu wydolności wysiłkowej, poprawy parametrów hemodynamicznych, redukcji stopnia zaawansowania (spadek w klasyfikacji FC-WHO), redukcji objawów choroby (BOS) oraz czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia choroby (z wyjątkiem badań dla sildenafilu).

W grupie pacjentów będących w **III klasie FC-WHO** najwyżej rekomendowane jest leczenie AMB, BOS, MAC, SIL, tadalafilami, jak również prostacyklin tj. ILO w formie inhalacji, TRE (w formie podskórnej lub inhalacji), BER oraz EPO (w formie wlewów). Leczenie EPO w formie wlewów związane jest z poprawą wydolności wysiłkowej chorych, poprawia również parametry hemodynamiczne płuc a wśród pacjentów z idiopatycznym PAH oraz PAH związanymi z twardziną układową również wpływa na redukcję śmiertelności. Ilość dowodów naukowych dla iloprostu podawanego w formie inhalacji ogranicza się do wyników jednego badania typu RCT w którym wykazano, iż podawanie iloprostu w formie wziewu wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii prowadzi do poprawy wydolności wysiłkowej, poprawy objawów choroby (zmiana klasy wg NYHA), a także zmniejsza opór w naczyniach płucnych. Podobnie w przypadku skuteczności treptostinilu (zarówno w formie s.c. oraz i.v.) wyniki pojedynczych badań wskazują, iż leczenie prowadzi do poprawy wydolności wysiłkowej oraz redukcji objawów choroby. Dowody naukowe dla skuteczności iloprostu podawanego we wlewie ograniczają się jedynie do niewielkiej liczbie serii przypadków pacjentów z PH (w tym PAH), gdzie wykazano, iż podanie ILO w formie wlewu wydaje się być tak samo skuteczne jako podanie EPO. Skuteczność BER opiera się na wynikach dwóch randomizowanych prób klinicznych, gdzie udowodniono iż podanie BER poprawia wydolność wysiłkową chorych jednakże otrzymany efekt jest nietrwały i utrzymuje się jedynie od 3-6 miesięcy. Nie wykazano aby podanie BER związane było z poprawą parametrów hemodynamicznych wśród chorych z PAH.

W grupie pacjentów z **IV grupy wg FC-WHO** zaleca się aby leczenie I rzutu rozpoczynano od podawanego we wlewie EPO. (Ia/b) Dodatkowo, pomimo braku rejestracji w grupie pacjentów w IV klasie czynnościowej wg WHO, można rozważyć leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, riociguatem, sildenafilami, tadalafilami, iloprostem w formie inhalacji oraz we wlewie jak również treptostinilem (IIa/c). W świetle najnowszych wytycznych inicjujące leczenie skojarzone ograniczone jest jedynie do leczenia I rzutu pacjentów będących w momencie rozpoznania **w IV klasie czynnościowej**, siła rekomendacji dla tej terapii jest niewielka, ze względu na skąpe dane dla takich pacjentów. Dotychczas przeprowadzono jedno badanie BREATH-2 oceniające efekty terapii

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

skojarzonej podawanej w ramach I linii leczenia. Wyniki badania nie wykazały aby dodanie drugiego leku wpłynęło w sposób istotny na uzyskane efekty leczenia w porównaniu z monoterapią, dlatego też klinicyści uznali iż siła rekomendacji aktualnie będzie wynosić IIIb.

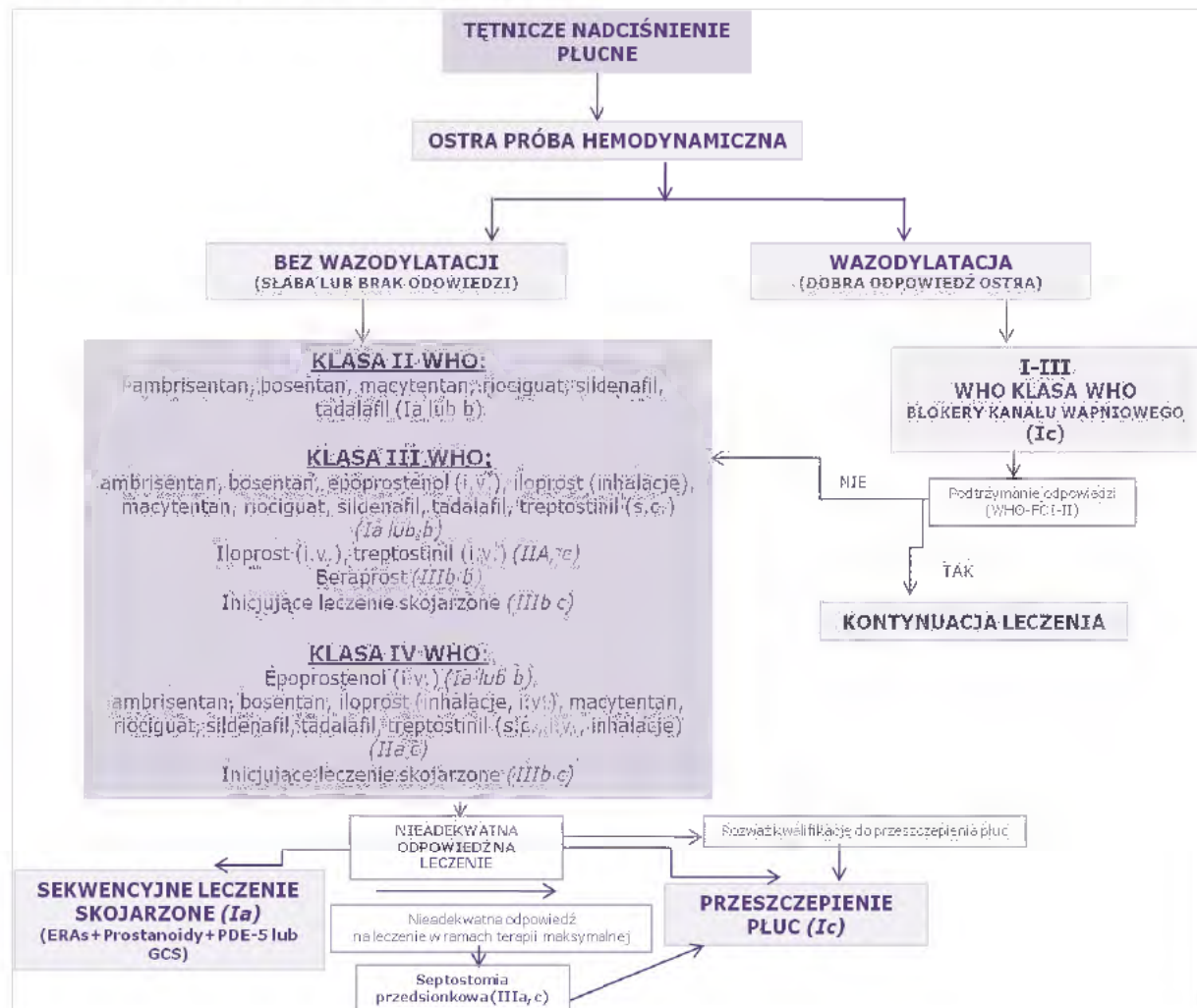
Leczenie II rzutu

Autorzy wytycznych opierając się na wynikach badań RCT (w tym na wynikach badania dla macytentanu) autorzy uznali, iż leczenie skojarzone składające się z podania dwóch leków z różnych klas u pacjentów nieodpowiadających na leczenie monoterapią **jest jedyną wysoko rekomendowaną opcją leczniczą**. (I/ poziom wiarygodności A lub B). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie z użyciem schematu dwulekowego należy rozważyć leczenie trzema lekami różnych klas.

Leczenie inwazyjne

Balonowa septostomia przedsionkowa (IIa/C) lub też przeszczepienie płuc (Ic) wskazana jest w przypadku pogorszenia się stanu chorego/ braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia. Szczegółowy algorytm postępowania przedstawia schemat poniżej (Rysunek 3).

**Rysunek 3. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu PAH - wytyczne Nice 2013 [25]**





**Wytyczne ACCF/AHA 2009 [26]**

Wytyczne te proponują zbieżny z wytycznymi ESC algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

W przypadku uzyskania wyniku dodatniego w ramach przeprowadzonego testu wazoreaktywności naczyń testu zalecaną formą leczenia jest podawanie blokerów kanałów wapniowych a następnie ocena efektów leczenia. W razie braku efektów leczenia należy postępować jak w przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem testu.

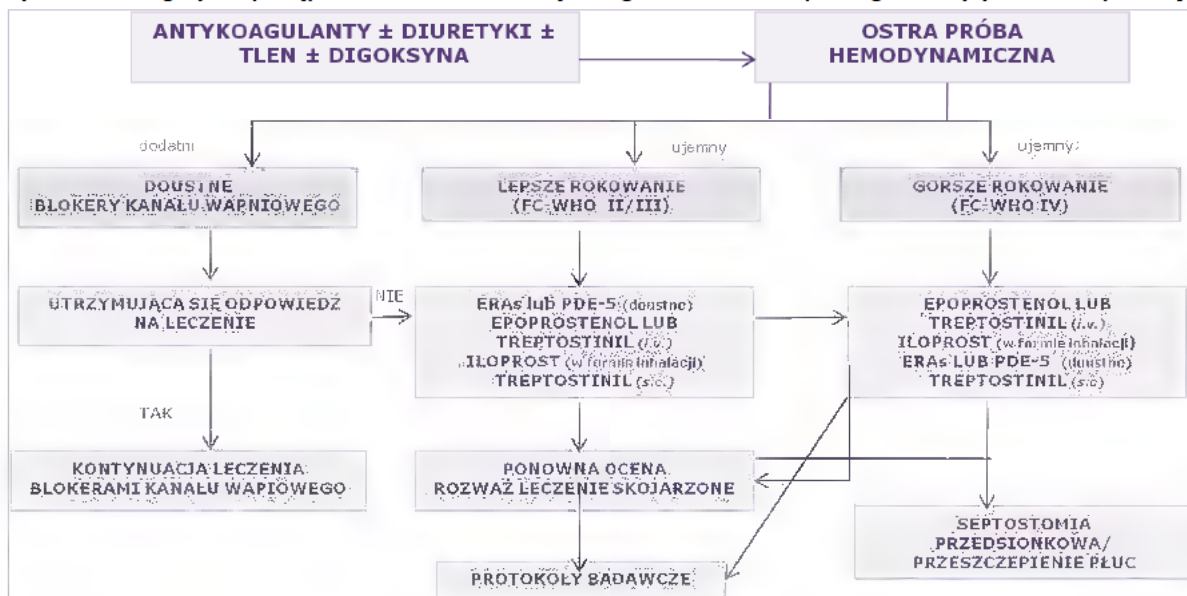
W ramach I linii leczenia pacjentów z ujemnym wynikiem testu oraz niskim ryzykiem progresji zaleca się podawanie leków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub antagonistów endoteliny. Wśród pacjentów u których ryzyko progresji jest wysokie zaleca się podanie prostacyklin w formie ciągłego wlewu.

W grupie pacjentów niekwalifikujących się do standardowego postępowania decyzje odnośnie terapii należy podejmować indywidualnie biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa i ryzyko danej terapii.

W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie (np. u pacjentów z niestabilną chorobą, u których symptomy choroby pomimo leczenia nasilają się) należy rozważyć leczenie skojarzone tj. podanie leków z dwóch różnych klas. Autorzy wytycznych podkreślają, iż wyniki badań dotyczące efektów leczenia terapią skojarzoną nie są do końca poznane.

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawia schemat poniżej (**Rysunek 4**! Nie można odnaleźć źródła odwołania.).

**Rysunek 4. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – wytyczne ACCF/AHA [26]**



FC-WHO: klasa czynnościowa wg WHO, PDE-5i: inhibitory fosfodiesterazy typu 5; ERAs: antagoniści receptora endoteliny; i.v. dożylnie; s.c. podskórnice.

### 3. PRODUKT LECZNICZY, INFORMACJE O REJESTRACJI

Epoprostenol (Veletri®) proszek do sporządzenia roztworu do infuzji zarejestrowany jest w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej [2]. Oceniana technologia medyczna – epoprostenol dotyczy terapii trzylekowej w połączeniu z sildenafiliem (SIL) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA: bosentan, macytentan lub ambrisentan), celem jej stosowania w pierwszej linii leczenia (pacjenci nieleczeni wcześniej) oraz w kolejnej linii leczenia (pacjenci wcześniej leczeni). Leczenie to ma być realizowane w ramach programu lekowego.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Veletri® (epoprostenol) [2]. Charakterystyki leków skojarzonych z EPO: sildenafil (Revatio®), bosentan (Stayveer®), ambrisentan (Volibris®) i macytentan (Opsumit®) przedstawiono w Załączniku 8.2.

**Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) [2].**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Veletri®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzenia roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	<u>Każda fiolka zawiera 0,531 mg</u> epoprostenolu sodowego, co odpowiada 0,5 mg epoprostenolu. <u>Każda fiolka zawiera 1,593 mg</u> epoprostenolu sodowego, co odpowiada 1,5 mg epoprostenolu. <u>Substancje pomocnicze:</u> sól (0,03 mg na fiolkę 0,5 mg i 0,09 mg na fiolkę 1,5 mg) oraz sacharoza i arginina.
Wygląd produktu leczniczego	Proszek w kolorze białym do białawego.
Rodzaj i zawartość opakowania	Dostępne są następujące dwa rodzaje opakowań do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jedna fiolka z proszkiem 0,5 mg;</li> <li>• jedna fiolka z proszkiem 1,5 mg.</li> </ul> <u>Proszek do sporządzania roztworu do infuzji:</u> fiolka o poj. 10 ml z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięta korkiem gumowym i aluminiową nakładką typu „flipp-off”.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21530 (Veletri 0,5 mg) 21531 (Veletri 1,5 mg)
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22 października 2013
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu	17 sierpnia 2015
Podmiot odpowiedzialny	Actelion Registration Ltd

Produkt leczniczy Veletri® został dopuszczony do obrotu w Polsce 22 października 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym za dopuszczenie do obrotu jest firma *Actelion Registration Ltd* [2].

#### 3.1. Substancja czynna i mechanizm działania

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny.

**Kod ATC:** B01AC09.

### **Mechanizm działania**

Jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest najsilniejszym ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi. Jest także silnym rozszerzającym naczynia.

Większość swych działań epoprostenol wywiera przez stymulację cykazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3'5' adenozyńmonofosforanu (cAMP). Podczas badania ludzkich płytek krwi została opisana sekwencja stymulacji cykazy adenylowej i następującej po niej aktywacji fosfodiesterazy. Zwiększone stężenie cAMP reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez stymulację jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie stężenia wapnia w cytoplazmie, od którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania [2].

### **3.1.1. Wskazanie do stosowania [2]**

Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania w tętnicznym nadciśnieniu płucnym oraz w hemodializie.

#### Tętnicze nadciśnienie płucne

Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

#### Hemodializa

Produkt Veletri® jest wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.

### **3.1.2. Dawkowanie i sposób podania [2]**

#### Dawkowanie

Produkt Veletri® jest przeznaczony do podawania wyłącznie w ciągłej infuzji dożylniej.

W tętnicznym nadciśnieniu płucnym leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

#### **Zakres dawek w podawaniu krótkotrwałym**

W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dożycie żyłne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 nanogramów/kg mc./min i zwiększać o 2 nanogramy/kg mc./min co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki.

Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę.

#### **Długotrwała ciągła infuzja**

Długotrwała ciągła infuzja produktu leczniczego Veletri® powinna być podawana przez centralny dostęp dożylny. Dopuszczalne jest czasowe podawanie poprzez obwodowe wkłucie żyłne, przez czas niezbędny do założenia dostępu centralnego. Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg mc./min

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka jest mniejsza niż 5 nanogramów/kg mc./min, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od połowy wartości maksymalnej tolerowanej dawki.

#### **Dostosowanie dawkowania**

Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub w oparciu o wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek produktu leczniczego Veletri®.

Generalnie należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Należy rozważyć zwiększenie dawki, jeżeli objawy tętniczego nadciśnienia płucnego utrzymują się lub wystąpiły ponownie po początkowej poprawie. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 nanogramów/kg mc./min w odstępach czasu wystarczających dla oceny reakcji klinicznej pacjenta; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut. Po ustaleniu nowej szybkości infuzji należy obserwować pacjenta i monitorować jego ciśnienie krwi w pozycji stojącej i leżącej oraz częstość akcji serca przez kilka godzin, aby upewnić się, że nowa dawka jest tolerowana.

W trakcie długotrwałej infuzji wystąpienie zależnych od dawki objawów farmakologicznych (podobnych do objawów obserwowanych w czasie krótkotrwałego podawania w celu określenia zakresu dawek) może wymagać zmniejszenia szybkości infuzji. Jednakże objawy niepożądane mogą czasami ustąpić bez zmiany dawkowania. Dawkowanie powinno być zmniejszane stopniowo, o 2 nanogramy/kg mc./min, w odstępach 15-minutowych lub dłuższych, aż do ustąpienia objawów ograniczających dawkę. Należy unikać nagłego odstawienia produktu Veletri® lub gwałtownego, znacznego zmniejszenia szybkości infuzji z uwagi na ryzyko ostrego nawrotu objawów (efektu odbicia), który może prowadzić do zgonu pacjenta. Z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta (np. utrata świadomości, zapaść itp.) szybkość infuzji powinna być zmieniana wyłącznie na polecenie lekarza.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego Veletri® u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas hemodializy lub w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Generalnie, w przypadku pacjentów w podeszłym wieku dawkę należy dobierać bardzo ostrożnie z uwagi na większą częstość występowania zaburzeń czynności wątroby, nerek (w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego) lub serca oraz ze względu na schorzenia towarzyszące lub stosowanie innych leków.

#### **Sposób podawania**

Długotrwałe podawanie produktu Veletri® prowadzone jest drogą dożylną przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej. Pacjent musi być odpowiednio przeszkolony w zakresie wszystkich aspektów pielęgnacji centralnego cewnika żylnego, aseptycznego przygotowywania roztworu produktu Veletri® do infuzji dożylny, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji.

#### **Przygotowanie roztworu produktu leczniczego Veletri® do podania dożylnego**

Rozpoczynając leczenie należy zastosować opakowanie zawierające rozpuszczalnik do sporządzania leków parenteralnych. Podczas długotrwałego podawania produktu Veletri® ostateczne stężenie roztworu może być zwiększone poprzez dodanie zawartości kolejnej fiolki zawierającej 0,5 mg lub 1,5 mg produktu Veletri® w postaci liofilizowanego proszku.

#### **Rekonstytucja:**

Do jałowej strzykawki nabrać 5 ml rozpuszczalnika, wstrzyknąć go do fiolki zawierającej produkt Veletri® i delikatnie wstrząsać, aż do całkowitego rozpuszczenia. Roztwór po rekonstytucji należy skontrolować przed dalszym rozcieńczeniem. Nie wolno podawać produktu w razie stwierdzenia zmiany zabarwienia roztworu lub

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

obecności cząstek stałych. Wszelkie resztki niewykorzystanego przygotowanego roztworu należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

#### **Rozcieńczanie:**

Po rekonstytucji roztwór należy natychmiast rozcieńczyć do ostatecznego stężenia. Do dalszego rozcieńczenia należy użyć tego samego rozcieńczalnika, który został użyty do rekonstytucji jałowego liofilizowanego proszku.

Roztwór produktu Veletri® przeznaczony do długotrwałego podawania powinien być przygotowany w pojemniku do podawania leku zgodnym ze stosowaną pompą infuzyjną. Wolno stosować wyłącznie zestawy infuzyjne z przepływowym filtrem 0,22 mikrona umieszczonym pomiędzy pompą infuzyjną a cewnikiem. Zaleca się stosowanie filtrów z hydrofilową membraną z polieterosulfonu. Zestaw do infuzji i filtr przepływowy muszą być wymieniane co 48 godzin lub częściej.

Fiolka zawierająca 0,5 mg epoprostenolu musi być stosowana do przygotowywania roztworów o stężeniu ostatecznym poniżej 15 000 ng/ml.

Produkt Veletri® rozcieńczony do ostatecznego stężenia w pojemniku do podawania leku może być podawany natychmiast w temperaturze pokojowej (25°C) lub przechowywany przez okres do 8 dni w temperaturze 2°C do 8°C. Maksymalny czas przechowywania w temperaturze pokojowej wynosi 48 godzin. Natomiast w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin (zakres stężeń ostatecznych:  $\geq 3000$  ng/ml i  $< 15000$  ng/ml) lub do 48 godzin (zakres stężeń ostatecznych:  $\geq 15000$  ng/ml). Nie należy wystawiać całkowicie rozcieńczonego roztworu na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

### **3.1.3. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [2]**

Wartość pH rozcieńczonego, gotowego do podania roztworu maleje wraz z rozcieńczeniem, i wynosi od 12,0 dla stężenia 90 000 ng/ml przez 11,7 dla stężenia 45 000 ng/ml do 11,0 dla stężenia 3 000 ng/ml. W związku z tym podawanie do żył obwodowych powinno być ograniczone do krótkiego okresu, z zastosowaniem małego stężenia. Natomiast z powodu wysokiego pH końcowego roztworu do infuzji podczas podawania leku należy zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć podania leku poza światło naczynia, co grozi uszkodzeniem otaczających tkanek.

Produkt Veletri® jest silnym inhibitorem agregacji płytek, dlatego należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, w szczególności u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka krwawienia. W przypadku nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi podczas podawania produktu leczniczego Veletri®, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać infuzję. W razie przedawkowania produktu, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi może być znaczne i może prowadzić do utraty świadomości. Należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca podczas podawania produktu leczniczego Veletri® oraz zachować wyjątkową ostrożność zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową.

U niektórych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, w czasie krótkotrwałego podawania produktu w celu określenia zakresu dawek, dochodzi do wystąpienia obrzęku płuc, który może być związany z żylną-okluzyjną chorobą płuc. Produktu Veletri® nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc.

Należy unikać nagłego odstawienia leku lub przerwania infuzji, z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia pacjenta. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać nawrót tętniczego nadciśnienia płucnego (efekt odbicia), prowadzący do zawrotów głowy, osłabienia, nasilenia duszności i mogący prowadzić do zgonu pacjenta.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

### **Ciąża, laktacja oraz płodność**

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoprostenolu u kobiet w ciąży. Wobec braku alternatywnych leków epoprostenol może być stosowany u kobiet, które zdecydują się na kontynuację ciąży, pomimo znanego zagrożenia związanego z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy epoprostenol lub jego metabolity przenikają do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem Veletri® należy przerwać karmienie piersią.

Brak jest danych dotyczących wpływu epoprostenolu na płodność u ludzi. Badania wpływu na reprodukcję na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

### **Interakcje z innymi lekami**

Zaleca się standardowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi u pacjentów, którzy podczas podawania produktu Veletri® otrzymują równocześnie leki przeciwkrzepliwe. Ponadto, produkt Veletri® posiada działanie rozszerzające naczynia, co w przypadku stosowania leków o podobnym działaniu, może prowadzić do nasilenia efektu rozszerzania naczyń.

Podobnie jak odnotowano w przypadku innych analogów prostaglandyn, produkt Veletri® może zmniejszać skuteczność trombolityczną tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) poprzez zwiększenie jego klirensu wątrobowego.

W razie równoczesnego stosowania produktu Veletri® i NLPZ lub innych leków wpływających na agregację płytek, może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia.

U pacjentów otrzymujących digoksynę po rozpoczęciu stosowania produktu Veletri® może dojść do zwiększenia stężenia digoksyny, które może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów podatnych na toksyczne działanie digoksyny.

### **Przedawkowanie**

Głównym objawem przedawkowania będzie najprawdopodobniej niedociśnienie.

Zasadniczo objawy obserwowane po przedawkowaniu produktu Veletri® odpowiadają nasilonym objawom działania farmakologicznego leku (tj. niedociśnieniu i jego powikłaniom).

W razie przedawkowania należy zmniejszyć dawkę lub przerwać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, np. zwiększenie objętości osocza i (lub) modyfikację szybkości podawania leku przez pompę infuzyjną.

### **3.1.4. Przeciwwskazania [2]**

Produkt leczniczy Veletri® jest przeciwwskazany u pacjentów:

- ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sacharoza, arginina, sodu wodorotlenek);
- z zastoinową niewydolnością serca spowodowaną ciężką dysfunkcją lewej komory.

Produktu Veletri® nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania zakresu dawek wystąpił obrzęk płuc.

### 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla epoprostenolu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (Veletri®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [31], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [32], Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [33], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [34], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [35], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [36], Haute Autorité de Santé (HAS) [37] i Ontario Public Drug Programs (OPDP) [38]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.10.2016 r.

Na przeszukanych stronach internetowych odnaleziono następujące informacje:

- > AOTM 2014 – rekomendacja **pozytywna** [39]
- > Nowa Zelandia/PHARMAC 2015 – **rekomendacja pozytywna** [40]
- > Francja/HAS 2014 – **rekomendacja pozytywna** [41];
- > Kanada/OPDP 2015 – **rekomendacja pozytywna** [42].

Na stronach pozostałych organizacji nie odnaleziono informacji dotyczącej ocenianej interwencji.

Tabela 17. Informacje odnośnie rekomendacji refundacyjnych produktu leczniczego Veletri®

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Treść rekomendacji/ Uzasadnienie
<b>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [39]</b> 8 grudnia 2014	Veletri (epoprostenol), 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Pozytywna	We wskazaniu: leczenie 2. linii u chorych w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO oraz 1. i 2. linii w IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, w ramach obecnie istniejącego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.
<b>PHARMAC [40]</b> 13 sierpień 2015	Veletri (epoprostenol), 0,5 mg, i 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Pozytywna	Umieszczenie epoprostenolu na liście leków refundowanych w części II sektoru H (szpitalnie) a dniem 1 września 2015 dla pacjentów z PAH oczekujących na transplantację płuc.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS) [41]</b> 23 lipca 2014	<b>VELETRI</b> (epoprostenol) 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji <b>VELETRI</b> (epoprostenol) 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Pozytywna	Preparat przeznaczony do użytku szpitalnego. VELETRI jest lekiem hybrydowym, opartym na produkcie leczniczym FLOLAN. Wskazany jest w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (idiopatycznego lub dziedzicznego oraz związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów z III-IV klasy czynnościowej wg WHO w celu poprawy zdolności wysiłkowej. W praktyce klinicznej lek Veletri stosowany jest w: <ul style="list-style-type: none"> <li>• II linii leczenia u chorych w III klasie czynnościowej;</li> <li>• I linii u chorych w IV klasie czynnościowej wg WHO.</li> </ul> Rada Przejrzystości zaleca włączenie leku Veletri na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Treść rekomendacji/ Uzasadnienie
<p><b>Ontario Public Drug Programs (OPDP) [42]</b></p> <p>maj 2015</p>	<p><b>CARIPUL (epoprostenol) 0,5 mg/1,5 mg na fiolkę</b></p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Epoprostenol rekomendowany do stosowania w ramach programu EAP (ang. <i>Exceptional Access Program</i>), obejmującego preparaty nie znajdujące się na liście leków refundowanych.</p> <p>Wskazanie: do długoterminowego leczenia dożylnego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym z powodu twardziny układowej, w klasie czynnościowej III i IV wg NYHA, którzy nie reagowali odpowiednio na konwencjonalne leczenie.</p>

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r [1], poniżej zestawiono informacje dotyczące finansowania epoprostenolu stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej z sildenafilem w ramach programu lekowego B.68.

**Tabela 18 Stan finansowania epoprostenolu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r [1]**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Epoprostenol	Veletri®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol.a 0,5 mg	5909991089085	1130,0, Epoprest enol	181,44	bezpłatne	0
	Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fiol.a 1,5 mg	5909991089092		544,32	bezpłatne	0

Nie odnaleziono natomiast rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji (terapii trójlekowej: EPO+SIL+ERA).



## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Wybór interwencji opcjonalnej

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [58], [59] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [57].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [57].

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [58], [59].

Aktualnie na wykazie leków zarejestrowanych w Polsce na stronie Ministerstwa Zdrowia (BIL) widnieją następujące preparaty zawierające rekomendowane w ramach wytycznych substancje czynne stosowane w leczeniu PAH:

- **sildenafil** (preparaty: Ecriten, Falsigra, Fildlata, Inventum, Lekap, Licosil, Maxigra, Maxon, Maxon Active, Remidia, Rosytone, Revatio, Sildeagil, Sildenafil (Accord, Actavis, Apotex, Arrow, Aspen, Espefa, Spotex, Bluefish, Genoptim, Hasco, IBSA, Liconsal, Medana, Mylan, Macledos, Medreq, Pfizer, Stada, Sandoz, Ranbaxy, Symphar, Teva, Ratiopharm, Farmacolum), Sildenafil (Axxon), Sildenafil-1A (Pharma), Silden, Silfeldrem, Taxier, Yextor, Viagra, Vigrande, Vizarsin)
- **tadalafil** (preparaty: Adcirca, Cialis, Exerdya, Tadalafil (Accord, PMCS, Teva), Vixantus)
- **wardenafil** (preparaty: Vivanza, Levitra)
- **bosentan** (preparaty: Stayveer, Tracleer, Trocordis, Bopaho, Bosentan (Sandoz, Celon))
- **ambrisentan** (preparaty: Volibris)
- **macytentan** (preparaty: Opsumit)
- **iloprost** (preparaty: Ilomedin 20, Ventavis)
- **epoprostenol** (preparaty: Veletri)
- **treptostinil** (preparaty: Remodulin)
- **riociguat** (preparaty: Adempas) [43].

Produkty lecznicze sitaksentan jak również beraprost nie są aktualnie dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Produkt leczniczy Thialis (sitaksentan) decyzją producenta firmy Pfizer w 2010 roku został wycofany z obrotu z powodu wystąpienia nieprzewidywalnych przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby. Produkt leczniczy beraprost nie został jak dotąd dopuszczony do obrotu na terenie Polski [25].

Analizując **wskazania rejestracyjne** wszystkich dopuszczonych do obrotu preparatów zawierających substancje czynne rekomendowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego należy zauważyć, iż wśród wszystkich preparatów zawierających w swoim składzie sildenafil jedynie preparat Revatio® jest dopuszczony do obrotu w leczeniu PAH. Pozostałe preparaty zawierające sildenafil wskazane są w zaburzeniach erekcji. Podobna sytuacja ma miejsce dla preparatów zawierających tadalafil: preparat Adcirca® jest zarejestrowany w leczeniu PAH, natomiast preparaty Cialis®, Exerdya®, Tadalafil® i Vixantus® - w leczeniu zaburzeń erekcji. Również w przypadku substancji czynnej iloprost jedynie dla produktu leczniczego Ventavis® wskazanie rejestracyjne dotyczy omawianej populacji (wyżej wymienione preparaty w leczeniu PAH zostały podkreślone).

Dokładne wskazania rejestracyjne w odniesieniu do etiologii PAH i klasy FC-WHO dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu oraz jednocześnie zarejestrowanych w leczeniu PAH przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 19. Wskazania rejestracyjne - produkty lecznicze zarejestrowane w Polsce w leczeniu PAH**

Produkt leczniczy	Etiologia PAH			
	Pierwotne		Wtórne	
	Idiopatyczne PAH	Wrodzone PAH	Zespół Eisenmengera	Choroby tkanki łącznej
Revatio (SIL) [45]	✓ (II-III FC-WHO)			✓ (II-III FC-WHO)
Adcirca (TAD) [50]	✓ (II-III FC-WHO)			✓ kolagenowe schorzenie naczyń (II-III FC-WHO)
Volibris (AMB) [51]	✓ (II-III WHO)			✓ (II-III FC-WHO)
Stayveer <sup>1</sup> (BOS) [44]	✓ (II-III FC-WHO)		✓* (II-III FC-WHO)	✓** (II-III FC-WHO)
Ventavis (ILO) [46]	✓ (III FC-WHO)			
Veletri (EPO) [47]	✓ (III-IV FC-WHO)			✓ (III-IV FC-WHO)
Remodulin (TRE) [48]	✓ (III FC-WHO)			
Adempas (RIO) [49]	✓ (II-III FC-WHO)			✓ (II-III FC-WHO)
Opsumit (MAC) [52]	✓ (II-III FC-WHO)			✓ (II-III FC-WHO)

1) na przykładzie produktu leczniczego Stayveer (dla pozostałych produktów tj. Tracleer, Bopaho, Bosentan Sandoz oraz Bosentan Celon wskazania są takie same; dla produktu Trocardis (III FC-WHO)); \* oraz wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą”; \*\* w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych.

**Docelowa populacja** obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w IV klasie czynnościowej wg. WHO. Obecnie w Polsce dla pacjentów z PAH będących w IV FC-WHO, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 28 grudnia 2017 roku [1], **refundowane są tylko** monoterapie lub terapie dwulekowe w ramach dostępnych programów lekowych (B.31. i B.68.), które obejmują:

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

- terapię pierwszej linii (dla pacjentów nieleczonych wcześniej):
  - monoterapię BOS, ILO, TRE, EPO
  - terapię dwulekową: ILO+SIL oraz SIL+inny lek PAH
- terapię kolejnej linii (dla pacjentów wcześniej leczonych):
  - monoterapię AMB (B.31.), EPO (B.68)
  - terapię dwulekową: SIL+inny lek PAH w ramach PL (B.31. i B.68.).

Jako komparator rozważano leczenie, którego droga podania była zbliżona do drogi podania epoprostenolu (we wlewie dożylnym lub podskórnym), dlatego też terapia ilorpostem podawanym wziewnie w nebulizacji zarówno w monoterapii jak i terapii dwulekowej z SIL, choć refundowana, została uznana za nieadekwatną opcję alternatywną dla terapii 3-lekowej z EPO. Jak wykazano w badaniach pacjenci stosujący terapię ILO w nebulizacji są narażeni na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu oddechowego tj. kaszel, dyskomfort i ból w klatce piersiowej (występujących bardzo często), czy duszność (często), które są wynikiem drogi podania leku za pomocą inhalacji. Ponadto terapia iloprostem jest niezwykle czasochłonna dla pacjenta, gdyż każda dawka musi być inhalowana 6-9 krotnie w ciągu dnia, a szacowany czas na inhalację wynosi ok 10 minut (zależny od dawki) przez co podawanie analogów PGI2 w formie inhalacji stanowi często niewygodną dla pacjenta opcję, co przekłada się na nieprzestrzeganie zaleceń i niski adherence [55].

Zgodnie z **wytycznymi** ESC/ERS 2015 pacjenci z IV klasy czynnościowej wg WHO, którzy nie byli wcześniej leczeni, powinni zostać poddani monoterapii prostanoidami stosowanymi pozajelitowo: epoprostenol lub treprostinil w formie ciągłego wlewu dożylnego. W związku z tym doustne preparaty ERA (bosentan, macytentan, ambrisentan) w monoterapii, choć refundowane w analizowanej populacji, nie były uznane jako najbardziej adekwatne przy wyborze komparatora. Rekomendowana w I linii leczenia jest również terapia skojarzona EPO+SIL, choć siła tej rekomendacji nie jest duża.

W kolejnej linii leczenia wg ww. wytycznych stosuje się terapię skojarzoną 2 lub 3 lekową (składającą się z leków różnych klas: PGI<sub>2</sub>+PDE-5i, PGI<sub>2</sub>+ERA lub PDE-5i+ERA). Należy wziąć pod uwagę trudność przeprowadzenia takich badań w tak specyficznej populacji dotkniętej chorobą rzadką o zaawansowanym stopniu, u których ryzyko wystąpienia zgonu jest duże (ograniczona wielkość próby i czas leczenia i obserwacji). Należy zatem kierować się nie tylko wytycznymi postępowania klinicznego opierającymi się o dostępne badania kliniczne, ale również praktyką kliniczną, zwłaszcza obejmującą **populację polską** chorych z PAH w IV klasie czynnościowej WHO.

Jak dotąd terapia trzylekowa w leczeniu PAH nie jest refundowana w Polsce. Jednak mimo tego w praktyce klinicznej w Polsce, zgodnie z wypowiedzia eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

- [14].

Z uwagi na fakt, iż docelowa populacja obejmuje pacjentów z zaawansowaną postacią PAH (IV FC- WHO), a wnioskowana interwencja dotyczy terapii 3-lekowej EPO+inhibitor PDE-5+ERA, w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi rozpatrywano dwulekową opcję terapeutyczną prostacykliną skojarzoną z sildenafilem (EPO+SIL, TRE+SIL), co zostało wskazane przez eksperta klinicznego. Należy podkreślić, iż sildenafil jest obecnie najtańszym lekiem stosowanym w PAH w Polsce [14]. W szczególności u pacjentów nowo zdiagnozowanych z PAH IV FC-WHO zgodnie z wytycznymi i wypowiedziami eksperta należy wdrożyć terapię dwulekową EPO+SIL, natomiast pacjenci wcześniej leczeni z PAH, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC-WHO, powinni otrzymywać EPO+SIL lub TRE+SIL.

Porównując analizowaną interwencję podawaną w terapii skojarzonej z SIL i ERA z interwencją alternatywną podawaną w terapii skojarzonej z SIL, należy mieć na uwadze, że epoprostenol jest prostacykliną, zatem wydaje się słusznym porównanie z innym lekiem z tej grupy np. treprostynilem podawanym dożylnie lub podskórnym. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Remodulin® opisano między innymi sposób zmiany leczenia z treprostynilu na epoprostenol, jeśli istnieje taka konieczność. Zatem sama możliwość istnienia takiej zmiany leczenia również potwierdza, że treprostynil może stanowić odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji w grupie pacjentów wcześniej leczonych [48].

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce, aktualną praktykę kliniczną, jak i drogę podania leku, właściwymi komparatorami dla leku Veletri® podawanego w postaci dożylniej (i.v.) w skojarzeniu z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA), są epoprostenol i.v. w terapii skojarzonej z sildenafilem w obu rozważanych populacjach oraz treprostynil stosowany podskórnym (s.c.) lub dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z sildenafilem (SIL) w populacji wcześniej leczonych pacjentów z PAH IV FC-WHO. Wybór komparatora został poparty wypowiedziami eksperta medycznego [14].

Charakterystyki wszystkich potencjalnych opcji alternatywnych zostały zestawione w Załączniku 8.2.

#### **4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce**

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [59] należy przedstawić aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce finansowane jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (iCD-10 i27, i27.0)” stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (numer załącznika B.68).

Zgodnie z zapisami programu lekowego do leczenia I linii sildenafilem, tadalafillem lub bosentanem kwalifikują się chorzy z:

- zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS);
- będący w III klasie czynnościowej według WHO;
- w wieku  $\geq 18$  lat [1].

*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

Do leczenia II rzutu ambrisentanem, bosentanem, iloprostem, treprostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach PL kwalifikują się pacjenci z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym spełniający jeden z poniższych warunków:

- o nieskuteczne leczenie I rzutu;
- o IV klasa czynnościowa FC-WHO w momencie rozpoznania choroby.

W ramach leczenia II linii dopuszcza się zarówno zastosowanie monoterapii BOS, ILO, TRE lub AMB jak również w przypadku progresji wśród pacjentów przyjmujących w ramach I linii SIL oraz u chorych będących w momencie rozpoznania choroby w IV klasie FC-WHO leczenie skojarzone SIL + ILO [1].

Zgodnie z zapisami PL opcje terapii II rzutu mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia [1].

**Tabela 20.**

**Dostępne opcje refundowane dla pacjentów z PAH w IV FC-WHO w oparciu o programy lekowe „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 i27, i27.0)” i „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” [1]**

Rodzaj leczenia	Program lekowy	Linia leczenia	
	Nr.	I	II
<b>Bosentan (BOS)</b>	<b>B.31.</b>	✓	
<b>Iloprost (ILO)</b>	<b>B.31.</b>	✓	
<b>Treprostynil (TRE)</b>	<b>B.31.</b>	✓	
<b>Epoprostenol (EPO)</b>	<b>B.68.</b>	✓	✓
<b>Ambrisentan (AMB)</b>	<b>B.31.</b>		✓
<b>Sildenafil+inny lek PAH</b>	<b>B.31. i B.68.</b>	✓	✓
<b>Iloprost + sildenafil (ILO +SIL)</b>	<b>B.31.</b>	✓	

W przypadku gdy sildenafil jest stosowany łącznie z inną substancją czynną w ramach terapii skojarzonej, finansowanie zastosowania tej substancji odbywa się w ramach odpowiedniego programu lekowego dotyczącego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

Szczegółowe informacje odnośnie poziomu finansowania potencjalnych opcji alternatywnych zostały przedstawione w Załączniku 8.4 na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 roku [1].

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [57], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Jeszcze do niedawna ocena wydolności wysiłkowej mierzona jako zmiana dystansu przebytego w teście 6 minutowego marszu (6MWD) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniach klinicznych poświęconych efektywności klinicznej aktualnie dostępnych leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego oraz pełniła ważną rolę informacyjną w procesie ich rejestracji [25]. Uznawano bowiem, iż stanowi ona zwalidowany surogat w leczeniu PAH.

Jednakże wyniki ostatniej metaanalizy opublikowanej przez *Savarese 2012*, do której włączono 22 randomizowane próby kliniczne oceniające efekty leczenia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym wskazują, iż zmiana wydolności wysiłkowej w trakcie leczenia nie koreluje z odległymi, istotnymi klinicznie efekty leczenia (redukcja śmiertelności, spadek ryzyka pogorszenia choroby) [53].

Zatem istnieje kilka ważnych ograniczeń związanych z wykorzystywaniem 6MWD jako pierwszorzędowego punktu końcowego. Po pierwsze zmiana w teście 6MWD nie wykazuje korelacji z odległymi wynikami klinicznymi, brak jest również definicji pozwalającej na określenie jaka zmiana 6MWD w stosunku do stanu wyjściowego jest konieczna do tego, aby uznać ją za istotną klinicznie. Dodatkowo istnieje ryzyko, iż w grupie pacjentów stosujących leczenie podstawowe, mogło już dojść do poprawy wydolności wysiłkowej do punktu, gdy dodanie innego leku nie zapewnia jej dalszego zwiększenia [53-56].

W związku z tym obecnie zaleca się, aby w badaniach fazy III dotyczących PAH stosować jako pierwszorzędowy punkt końcowy złożony kliniczny punkt końcowy obejmujący umieralność [54,55].

Podobnie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Galie 2013* również zwracają uwagę, iż w świetle nowych danych nie można przyjąć iż zmiana zdolności wysiłkowej w trakcie leczenia jest uznawana za zwalidowany surogat w leczeniu PAH, dlatego też została zaproponowana zmiana w hierarchii wiarygodności w odniesieniu do punktów końcowych zgodnie z którą poziom I (najwyższy) stanowią badania kliniczne, w których mierzonym pierwszorzędowym punktem końcowym jest wpływ leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe [25]

Biorąc pod uwagę powyższe uznano, iż istotnymi klinicznie punktami końcowymi, są punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, pogorszenia/polepszenia stanu sprawności (klasa czynnościowa), podczas gdy wydolność wysiłkowa i inne parametry zostały uznane jako mniej znaczące punkty końcowe [54].

Podsumowując, w ramach oceny efektywności klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

- wpływ leczenia na przeżycie;
- poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO);

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

- poprawa wydolności wysiłkowej (6MWD);
- parametry hemodynamiczne;
- ocena jakości życia;
- ocena masy ciała;
- stężenie metabolitów EPO w osoczu;
- bezpieczeństwo.

## 6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi HTA [57], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Należy w tym miejscu podkreślić, iż z uwagi na trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich, często brak jest badań porównawczych, a dostępność innych doniesień naukowych jest również ograniczona. Poziom dowodów naukowych w przypadku terapii schorzeń rzadkich jest niski i ograniczony z uwagi na małą liczbę randomizowanych badań klinicznych, krótkie okresy obserwacji i leczenia, a także rzadką dostępność twardych punktów końcowych w próbach.

Zatem zdecydowano, że do analizy głównej zostaną włączone także istotne badania bez randomizacji prospektywne i retrospektywne, badania obserwacyjne i dane z rejestrów oceniające efektywność praktyczną epoprostenolu.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Veletri®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, i inne źródła danych zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa (jeśli zostaną odnalezione).



## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Veletri®, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)**

Kryteria włączenia	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	<p>Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) ze zdiagnozowanym i udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, HPAH lub CTD-PAH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w IV FC według WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nieleczeni wcześniej);</li> <li>- w IV FC według WHO/NYHA, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie FC wg WHO/NYHA).</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<p>Produkt leczniczy Veletri® w postaci proszka i rozpuszczalnika do sporządzania infuzji dożyłnej zawierającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,531 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 0,5 mg epoprostenolu;</li> <li>- 1,593 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 1,5 mg epoprostenolu,</li> </ul> <p>podawany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL, w terapii skojarzonej 3-lekowej z inhibitorem PDE-5 (np. SIL) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA: bosentan, macytentan lub ambrisentan).</p>
<b>Komparatory</b>	<p><u>Populacja PAH nowo zdiagnozowanych w IV FC-WHO:</u> Epoprostenol i.v. w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL)</p> <p><u>Populacja PAH z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie do IV FC-WHO):</u> Epoprostenol i.v. w skojarzeniu z sildenafilem (EPO+SIL)</p> <p>Treprostynil podawany podskórnie lub we wlewie dożylnym w terapii skojarzonej z sildenafilem (TRI+SIL)</p>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływ leczenia na przeżycie;</li> <li>• poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w FC-WHO);</li> <li>• poprawa wydolności wysiłkowej (6MWD);</li> <li>• parametry hemodynamiczne;</li> <li>• ocena jakości życia;</li> <li>• ocena masy ciała;</li> <li>• stężenie metabolitów EPO w osoczu;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Typ badań</b>	<p>Do analizy zostaną włączone badania analizujące zarówno skuteczność eksperymentalną jak i efektywność praktyczną epoprostenolu w PAH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane RCT;</li> <li>• badania bez randomizacji – prospektywne i retrospektywne;</li> <li>• badania obserwacyjne;</li> <li>• publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej</li> <li>• publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</li> </ul>

## 8. ZAŁĄCZNIKI

### 8.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów

Tabela 22. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych 2015 [4].

Klasa rekomendacji	Definicja	Sugerowanie określenia dotyczące rekomendowania
<b>Klasa I</b>	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny oraz przydatny	Jest wskazane/rekomendowane
<b>Klasa II</b>	Istnieją sprzeczne lub rozbieżne dowody naukowe na temat skuteczności/przydatności danej technologii	Jest wskazane/rekomendowane
<b>Klasa IIa</b>	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury	Należy rozważyć
<b>Klasa IIb</b>	Dowody w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/ przydatność procedury	Można rozważyć
<b>Klasa III</b>	Ogólna zgoda, iż zastosowane leczenie/procedury nie są przydatne/ efektywne oraz w skrajnych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie jest rekomendowane
<b>Poziom wiarygodności</b>		
<b>A</b>	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją* lub metaanaliz	
<b>B</b>	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji	
<b>C</b>	Konsensus opinii ekspertów, i/lub dane z niewielkich badań (małe liczebnie, retrospektywne, wyniki rejestrów)	

\* lub z szeroko zakrojonych badań nad dokładnością lub efektami leczenia w przypadku badań lub strategii diagnostycznych.

### 8.2. Charakterystyka leków skojarzonych z epoprostenolem w ocenianej interwencji

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki interwencji stosowanych w skojarzeniu z ocenianą technologią medyczną.

#### 8.2.1. Sildenafil [45]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę sildenafilu na podstawie ChPL Revatio®.

**Tabela 23 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (sildenafil) [45]**

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Sildenafil/Revatio/20 mg tabletki powlekane
<p><b>Grupa ATC</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p><b>Wskazanie</b></p> <p><b>Dawkowanie i sposób podania</b></p> <p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p><b>G04BE03</b>– leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji</p> <hr/> <p>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.</p> <p>Sildenafil powoduje niewielkie i przemijające obniżenie ciśnienia krwi, w większości przypadków bez istotnego znaczenia klinicznego. Długotrwałe podawanie 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z nadciśnieniem tętniczym spowodowało średnie obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego względem stanu wyjściowego odpowiednio o 9,4 mmHg i 9,1 mmHg. Podczas długotrwałego podawania 80 mg produktu leczniczego trzy razy na dobę pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym, obserwowany wpływ na zmiany systemowego ciśnienia tętniczego krwi był mniejszy (zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 2 mmHg). Po podawaniu zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę nie obserwowano obniżenia wartości ciśnienia skurczowego ani rozkurczowego.</p> <p>Sildenafil jest wchłaniany szybko. Po podaniu doustnym na czczo, maksymalne stężenia w surowicy występują po 30-120 min (średnio 60 min). Średnia całkowita biodostępność po zastosowaniu doustnym wynosi 41% (zakres 25-63%).</p> <p>Średnia objętość dystrybucji sildenafilu w stanie stacjonarnym (V<sub>ss</sub>) wynosi 105 l, co wskazuje na przenikanie produktu leczniczego do tkanek. Po zastosowaniu doustnym dawki 20 mg trzy razy na dobę, średnie maksymalne stężenie sildenafilu w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiło około 113 ng/ml. Sildenafil i jego główny krążący N-demetylo metabolit wiążą się z białkami osocza w około 96%.</p> <p>Sildenafil jest metabolizowany przede wszystkim przez układ enzymów mikrosomalnych wątroby cytochromu P450, w tym przez jego izoenzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9. Główny metabolit sildenafilu powstaje w wyniku jego N-demetylacji.</p> <p>Całkowity klirens sildenafilu wynosi 41 l/godz., co daje okres półtrwania 3 - 5 godz. Sildenafil zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym, wydalany jest w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 80% dawki doustnej) oraz w mniejszym stopniu z moczem (około 13% dawki doustnej).</p> <hr/> <p><b>Dorośli</b></p> <p>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.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>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</p> <hr/> <p><b>Dorośli</b></p> <p>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.</p> <p><b>Sposób podawania:</b></p> <p>Sildenafil Revatio® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> </ul>

Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Sildenafil/Revatio/20 mg tabletki powlekane
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów;</li> <li>• Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym sildenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riociguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego;</li> <li>• Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir);</li> <li>• Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. <i>non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy</i>, NAION), niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor;</li> <li>• Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby;</li> <li>• Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego;</li> <li>• Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi &lt; 90/50 mmHg)</li> </ul>

### 8.2.2. Bosentan [44]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę bosentanu na podstawie ChPL Stayveer®.

Tabela 24 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (bosentan) [44]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Bosentan/Stayveer/62,5 mg i 125 mg tabletki powlekane
Grupa ATC	<b>C02KX01</b> – inne leki przeciwnadciśnieniowe
Mechanizm działania	<p>Bosentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A, jak i B (ETA i ETB). Bosentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca. Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi serca, przebudowie i wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Ilość ET-1 w tkankach i osoczu zwiększa się w wielu zaburzeniach naczyniowo-sercowych oraz w chorobach tkanki łącznej, w tym w tętniczym nadciśnieniu płucnym, twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym systemowym i miażdżycy tętnic, sugerując udział ET-1 w patomechanizmie tych chorób. W tętniczym nadciśnieniu płucnym i niewydolności serca, jeśli nieobecny jest antagonist receptorów endoteliny, zwiększone stężenia ET-1 są silnie skorelowane z ciężkością przebiegu tych chorób i rokowaniem. Bosentan konkuruje z ET-1 i innymi peptydami ET o wiązanie zarówno do receptorów ETA, jak i ETB, z nieco wyższym powinowactwem do receptorów ETA (Ki = 4,1-43 nanomoli) niż do receptorów ETB (Ki = 38-730 nanomoli). Bosentan wybiórczo blokuje receptory ET i nie wiąże się z innymi receptorami.</p> <p>U zdrowych ochotników, całkowita dostępność biologiczna bosentanu wynosi około 50% i nie zmienia się w zależności od spożywania pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte w ciągu 3 do 5 godzin</p> <p>Bosentan jest silnie związany (&gt; 98%) z białkami osocza, głównie z albuminami. Bosentan nie przenika do erytrocytów. Objętość dystrybucji (Vd) wynosząca około 18 litrów została określona po podaniu dożylnie dawki 250 mg.</p> <p>Po pojedynczej dawce 250 mg podanej dożylnie, klirens wynosił 8,2 l/h. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji (t1/2) wynosi 5,4 godziny. Po podaniu wielokrotnym, stężenie bosentanu w osoczu zmniejsza się stopniowo do 50%-65% stężenia obserwowanego po podaniu dawki pojedynczej. To zmniejszenie jest prawdopodobnie spowodowane autoindukcją enzymów metabolizujących wątroby. Stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 3 do 5 dni.</p>

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Bosentan/Stayveer/62,5 mg i 125 mg tabletki powlekane
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętnicznym nadciśnieniu płucnym</li> <li>• tętnicznym nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych</li> <li>• tętnicznym nadciśnieniem płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób podania</b></p>	<p><u>Dorośli</u> Dorośli U pacjentów dorosłych, leczenie preparatem Stayveer 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. To samo zalecenie stosuje się do wznowienia leczenia preparatem Stayveer po przerwaniu leczenia.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć, popijając wodą.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha,</li> <li>• Wartości początkowe aktywności aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT), większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy;</li> <li>• Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A;</li> <li>• Ciąża;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji)</li> </ul>

### 8.2.3. Ambrisentan [51]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę ambrisentanu na podstawie ChPL Volibris®.

Tabela 25 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (ambrisentan) [51]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Ambrisentan/Volibris/5 mg tabletki powlekane
<p><b>Grupa ATC</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p>	<p><b>C02KX02</b>– leki przeciwnadciśnieniowe, inne leki przeciwnadciśnieniowe</p> <p>Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy pochodnych kwasu propionowego, selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ETA). Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii PAH.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambrisentan jest silnym (Ki 0,016 mM) i wysoce selektywnym antagonistą ETA (około 4000- krotnie bardziej selektywnym w stosunku do ETA niż do ETB).</li> <li>• Ambrisentan blokuje podtyp receptorów ETA, występujący głównie na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i miocytach mięśnia sercowego. Zapobiega to zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekazników, która prowadzi do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich.</li> <li>• Oczekuje się, że selektywność ambrisentanu wobec receptorów ETA w porównaniu z receptorami ETB umożliwi zachowanie zachodzącego z udziałem receptorów ETB wytwarzania substancji powodujących rozkurcz naczyń – tlenku azotu i prostacykliny</li> </ul> <p>Ambrisentan jest szybko wchłaniany u ludzi. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ambrisentanu w osoczu (Cmax) występuje zazwyczaj około 1,5 godziny po podaniu leku, zarówno na czczo, jak i po spożyciu posiłku. Cmax i pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) wzrastają w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Stan stacjonarny zazwyczaj uzyskuje się po 4 dniach powtarzanego podawania.</p> <p>Ambrisentan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. W warunkach in vitro stopień wiązania ambrisentanu z białkami osocza wynosi średnio 98,8% i jest niezależny od stężenia w zakresie od 0,2 do 20 mikrogramów/ml. Ambrisentan wiąże się głównie</p>

Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Ambrisentan/Volibris/5 mg tabletki powlekane
	<p>z albuminami (96,5%), a w mniejszym stopniu także z glikoproteiną kwaśną alfa1. Dystrybucja ambrisentanu w erytrocytach jest niska, ze średnim wskaźnikiem krew:osocze wynoszącym odpowiednio 0,57 u mężczyzn i 0,61 u kobiet.</p> <p>Ambrisentan jest niesulfonamidowym (należącym do pochodnych kwasu propionowego) antagonistą receptora endoteliny (ERA). Ambrisentan jest glukuronidowany przez kilka izoenzymów UGT (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S), tworząc glukuronid ambrisentanu (13%). Ambrisentan jest także metabolizowany przez utlenianie, głównie przez CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP3A5 i CYP2C19, tworząc 4- hydroksymetyloambrisentan (21%), który jest następnie glukuronidowany do glukuronidu 4- hydroksymetyloambrisentanu (5%).</p> <p>Ambrisentan i jego metabolity są wydalane głównie z żółcią po metabolizmie wątrobowym i (lub) pozawątrobowym. Około 22% podanej dawki jest wydalane z moczem po podaniu doustnym, przy czym 3,3% stanowi niezmieniony ambrisentan. Okres półtrwania w osoczu u ludzi wynosi od 13,6 do 16,5 godziny.</p>
Wskazanie	<p>Produkt leczniczy Volibris jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. PAH) u dorosłych pacjentów sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w tym w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p><u>Monoterapia ambrisentanem</u></p> <p>Produkt leczniczy Volibris należy przyjmować doustnie, rozpoczynając od dawki 5 mg raz na dobę i w zależności od zaobserwowanej odpowiedzi i tolerancji, dawka ta może zostać zwiększona do 10 mg raz na dobę.</p> <p><u>Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z tadalafillem</u></p> <p>W leczeniu skojarzonym z tadalafillem dawkę produktu Volibris należy ustalić na poziomie 10 mg raz na dobę</p> <p><u>Sposób podania:</u></p> <p>Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby tabletka nie była dzielona, kruszona ani żuta</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• Ciąża ;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji ;</li> <li>• Karmienie piersią;</li> <li>• Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez)</li> <li>• Wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)) &gt;3xGGN</li> <li>• Idiopatyczne zwłóknienie płuc, z wtórnym nadciśnieniem płucnym lub bez</li> </ul>

#### 8.2.4. Macytentan [52]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę macytentanu na podstawie ChPL Opsumit®.

Tabela 26 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (macytentan) [52]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Macytentan/Opsumit/10 mg tabletki powlekane
Grupa ATC	C02KX04– inne leki przeciwnadciśnieniowe

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Macytentan/Opsumit/10 mg tabletki powlekane
<p><b>Mechanizm działania</b></p>	<p>Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ETA i ETB) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak PAH, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzanie organów. Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ETA jak i ETB; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ETA niż ETB w warunkach in vitro. Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to zachodzącej z udziałem endoteliny aktywacji układu wtórnych przekaźników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich. Maksymalne stężenie macytentanu w osoczu występuje po około 8 godzinach po jego podaniu. Stężenie macytentanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejsza się więc powoli, pozorny okres półtrwania macytentanu w fazie eliminacji wynosi około 16 godzin, a jego aktywnego metabolitu 48 godzin.</p> <p>Macytentan i jego aktywny metabolit w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza (&gt; 99%), przede wszystkim z albuminą oraz, w mniejszym zakresie, z alfa1-kwaśną glikoproteiną. Macytentan i jego aktywny metabolit ACT-132577 są dobrze rozprowadzane do tkanek, na co wskazuje pozorna objętość dystrybucji (Vss/F) wynosząca około 50 l i 40 l, odpowiednio, dla macytentanu i ACT-132577.</p> <p>Macytentan ma cztery główne szlaki metaboliczne. W wyniku oksydacyjnej depropylacji sulfamidu powstaje farmakologicznie aktywny metabolit. Reakcja ta zależy od układu cytochromu P450, głównie CYP3A4 (około 99%) z nieznacznym udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit krąży w osoczu ludzkim i może uczestniczyć w działaniu farmakologicznym. Inne szlaki metaboliczne dają produkty nieaktywne farmakologicznie. Niektóre enzymy należące do izoenzymów CYP2C, to znaczy CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, jak również CYP3A4, uczestniczą w powstawaniu tych metabolitów. Macytentan jest wydalany dopiero po intensywnym metabolizmie. Główną drogą wydalania jest wydalanie z moczem, odpowiadające za eliminację około 50% dawki.</p> <p>Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. Pulmonary arterial hypertension, PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. Functional Class, FC) według WHO.</p> <p>Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podania</b></p>	<p>Dawkowanie i sposób podawania</p> <p>Opsumit należy przyjmować doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane nie powinny być przełamywane; należy połykać je w całości, popijając wodą. Produkt Opsumit należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej godzinie. Należy pouczyć pacjenta, że w razie pominięcia dawki produktu Opsumit należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej, zaplanowanej porze. Należy pouczyć pacjenta, aby w razie pominięcia dawki nie przyjmował dwóch dawek jednocześnie.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• Ciąża;</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące skutecznej metody zapobiegania ciąży;</li> <li>• Karmienie piersią;</li> <li>• Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością lub bez niej;</li> <li>• Wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)] &gt; 3 razy niż wartość górnej granicy normy</li> </ul>

### 8.3. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki alternatywnych technologii medycznych.

#### 8.3.1. Treprostinil [48]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę treprostinilu na podstawie ChPL Remodulin®.

Tabela 27 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (treprostinil) [48]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Treprostinil/Remodulin/5 mg/ml, roztwór do infuzji
<b>Grupa ATC</b>	<b>B01A C21</b> – Inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Treprostinil jest analogiem prostacykliny. Produkt leczniczy powoduje bezpośrednie rozszerzanie naczyń krwionośnych w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym, oraz zmniejsza agregację płytek.</p> <p>U zwierząt, skutek rozszerzania naczyń zmniejsza prawe i lewe obciążenie następcze, zwiększa pojemność minutową oraz pojemność wyrzutową serca. Wpływ treprostinilu na częstość rytmu serca zmienia się w zależności od dawki. Nie zaobserwowano większego wpływu na przewodzenie sercowe.</p> <p>U ludzi, stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiąga się na ogół w ciągu 15 do 18 godzin od rozpoczęcia podskórnej lub dożyłnej infuzji treprostinilu. W stanie stacjonarnym stężenie treprostinilu w osoczu jest proporcjonalne do dawki przy szybkości infuzji 2,5 ng/kg/min maksymalnie do 125 ng/kg/min. Podanie produktu leczniczego treprostinil w ciągłej infuzji podskórnej oraz w ciągłej infuzji dożyłnej wykazuje biorównoważność po zastosowaniu dawki 10 ng/kg mc./min. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji podczas podskórnego podania wynosił od 1,32 godziny do 1,42 godziny po infuzjach trwających 6 godzin, 4,61 godziny po infuzjach trwających przez 72 godziny oraz 2,93 godziny po infuzjach trwających, co najmniej trzy tygodnie.</p>
<b>Wskazanie</b>	<p>Leczenie samoistnego lub dziedzicznego tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej i objawów chorobowych u pacjentów, znajdujących się w III czynnościowej klasie wg NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>)</p>
<b>Dawkowanie i sposób podania</b>	<p><b>Rozpoczęcie leczenia u pacjentów, którzy nie są obecnie leczeni żadną formą prostacykliny</b></p> <p>Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnej opieki medycznej. Zalecana początkowa dawka infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna być zmniejszona do 0,625 ng/kg mc./min.</p> <p><b>Zmiany dawkowania:</b> Dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg mc./min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i, która jest dobrze tolerowana przez pacjenta.</p> <p><b>Sposób podawania:</b></p> <p>W ciągłej infuzji podskórnej za pomocą podskórnego cewnika z użyciem przenośnej pompy infuzyjnej lub w ciągłej infuzji dożyłnej za pomocą cewnika założonego do żyły centralnej przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej (może być również tymczasowo podawany za pomocą kaniuli założonej do żyły obwodowej, najlepiej umieszczonej w dużej żyły).</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Znana nadwrażliwość na treprostinil lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>• Nadciśnienie płucne, związane z chorobą zarostową żył.</li> <li>• Zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca.</li> <li>• Ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg skali Child-Pugh).</li> </ul>



*Velettri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Treprostinil/Remodulin/5 mg/ml, roztwór do infuzji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie lub inny rodzaj krwawienia.</li> <li>• Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.</li> <li>• Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; nieleczona niewydolność serca, ciężka arytmia; epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie, udar) w ciągu ostatnich trzech miesięcy</li> </ul>

#### **8.4. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia PAH w Polsce**

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r [1].

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

**Tabela 28. Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, bosentan, tadalafil, treprostynil, ambrisentan, macytentan [1].**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Sildenafilium	Revatio®, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	5909990423040	1076.0, Sildenafilium	1 598,94	B.68.	bezpłatne	0
	Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	5909990967780		994,90	B.68.	bezpłatne	0
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807	1056.0, Bosentan	1 516,16	B.31.	bezpłatne	0
	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991102869		3 032,32	B.31.	bezpłatne	0
	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991100063		3 032,32	B.31.	bezpłatne	0
	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 tabl.	7640161080027		3 032,32	B.31.	bezpłatne	0
Tadalafilum	Adcirca, tabl. powł., 20 mg	56 tabl.	5909990779772	1119.0, Tadalafil	2 244,07	B.31.	bezpłatne	0
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	5908229300633	1063.0, Iloprost	1 990,85	B.31.	bezpłatne	0

**Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia [PLN]
Treprostynilium	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.a 1 ml	5909990609079		1 422,04	B.31.	bezpłatne	0
	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fioła 20 ml	5909990046805	1083.0, Treprostynilium	10 611,97	B.31.	bezpłatne	0
	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fioła 20 ml	5909990046850		26 529,93	B.31.	bezpłatne	0
	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fioła 20 ml	5909990046867		46 711,73	B.31.	bezpłatne	0
Ambrisentanum	Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 szt. (1 fioł. Po 20 ml)	5909990046874		90 098,57	B.31.	bezpłatne	0
	Volibris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990643165	1103.0, Ambrisentan	9 413,33	B.31.	bezpłatne	0
Macytentan	Volibris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990643189		18 826,67	B.31.	bezpłatne	0
	Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	7640111931133	1139.0, Macytentan	11 126,81	B.68.	bezpłatne	0

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

## 8.5. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła

Szczegółowe omówienie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania znajduje się w rozdziale 3.2

**Tabela 29.** Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla epoprostenolu w leczeniu PAH [data wyszukiwania: 24.10.2016r.]

Organizacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT)
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T)
Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
Canadian Drug Expert Committee (CDEC)
Haute Autorité de Santé (HAS)
Instituto de Salud Carlos III
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
National Institute for Health and Research (NIHR)
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz.1536 i 1579).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri® (epoprostenol), 0,5 mg i 1,5 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji [dane nadesłane przez Firmę Zlecającą].
3. Szczeklik 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 439-449.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119.
5. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 62 (25), Suppl D: D34-41.
7. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiologia Polska* 2009; 67:11 (supl.7).
8. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009 Feb;30(3):256-65.
9. Kurzyna M. Epidemiologia i leczenie nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2015. *Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych CMKP. Europejskie Centrum w Otwocku. 5 Ogólnopolska konferencja Sekcji Krążenia Płucnego. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. 16-17.10.2015r., Warszawa.*
10. [REDACTED] Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2016.
11. Kopeć G. Tętnicze nadciśnienie płucne. Diagnostyka i leczenie. Wydanie I Warszawa 2016.
12. Faber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoan MD. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: Insights from the REVEAL Registry. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 1114-1122.
13. Small M, Piercy J, Cerulli A. Incremental Burden of Disease in Patients Diagnosed with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Monotherapy and Combination Vasodilator Therapy. *Adv Ther* 2014; 31: 168-179.
14. Załącznik: Wyniki konsultacji z ekspertem klinicznym dotyczących zastosowania produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji) w ramach terapii skojarzonej epoprostenol + sildenafil + antagonistą receptora endotelinowego (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, Kraków 2016.
15. Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H: Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. *Life Sci* 2014, 118: 414-419.
16. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA et al.: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *Eur Respir J* 2014, 43: 1691-1697.
17. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, Romero AJ, Benton WW, Elliott CG, McGoan MD, Benza RL. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015; 148(4): 1043-1054.
18. Bartolome SD, Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. *Heart Fail Rev* 2016; 21:347-356.
19. POLTRANSPLANT rejestr. Biuletyn informacyjny nr 1(24), maj 2016, ISSN 1428-0825.
20. Aldrighetti et al. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: result from international survey. September 2012. Actelion Pharmaceuticals Ltd.

*Veletri® (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

21. Dupont AG, Van Wilder PB. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *BJCP* 2011; 71(4): 488-496.
22. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015; 24:621-629.
23. Prezentacja z 6 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego PTK. 18-19 listopada 2016 t. Poznań [redacted], 2016. [dane nieopublikowane].
24. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, Palevsky HI, Rich S, Sood N, Rosenzweig EB, Trow TK, Yung R, Elliott CG, Badesch DB. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014 Aug;146(2):449-75.
25. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
26. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, ; ACCF/AHA. 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. *Circulation*. 2009 Apr 28;119(16):2250-94.
27. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2080–2086.
28. Kemp K, Savale L, O’Callaghan DS et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant*, 2012; 31: 150–158.
29. Sitbon O, Jaïs X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1691–1697.
30. Torbicki A.: Komentarz. W: Referowska M., Leśniak W.: Rozpoznawanie i leczenie nadciśnienia płucnego: podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Respiratory Society 2015. *Med. Prakt.*, 2016; 1: 34-35.
31. <http://www.aotm.gov.pl/>
32. <http://www.nice.org.uk>
33. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
34. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
35. <http://www.health.gov.au/>
36. <http://www.cadth.ca>
37. <http://www.has-sante.fr/>
38. <http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/>
39. AOTM. Rekomendacja nr 251/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Veletri, epoprostenol, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. W ramach uzgodnionego programu lekowego „ Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”
40. PHARMAC. Decision to list epoprostenol injection. 13 August 2015
41. HAS. Commission de la transparence avis 24.10.2016 r. Veletri.
42. <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/caripul.pdf>.
43. <http://www.bil.aptek.pl> [data ostatniego dostępu: 21.11.2016]
44. Charakterystyka produktu leczniczego Stayveer® (bosentan)
45. Charakterystyka produktu leczniczego Revatio® (sildenafil)
46. Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis® (iloprost)
47. Charakterystyka produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol)

*Veletri<sup>®</sup> (epoprostenol) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – analiza problemu decyzyjnego*

48. Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin<sup>®</sup> (treptostinil)
49. Charakterystyka produktu leczniczego Adempas<sup>®</sup> (riociguat)
50. Charakterystyka produktu leczniczego Adcrica<sup>®</sup> (tadalafil)
51. Charakterystyka produktu leczniczego Volibris<sup>®</sup> (ambrisentan)
52. Charakterystyka produktu leczniczego Opsumit<sup>®</sup> (macytentan)
53. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 25;60(13):1192-201.
54. EMA, CHMP Guidelines on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension, London, 18.12.2008 (draft version)
55. McLaughlin VV., Badesch DB., Delcroix M., et al End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension, *J. Am., Coll Cardiol* 2009, 54, Suppl: s97-s107.
56. Rubin LJ. The 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension: how far is enough? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Sep 1;186(5):396-7.
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
58. 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 z późn. zm.).
59. 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.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Definicje hemodynamiczne PH na podstawie pomiarów wykonywanych w stanie spoczynku [4] .....	12
Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego zgodnie z wytycznymi ESC 2015 oraz <i>5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013</i> [4,6] .....	13
Tabela 3. Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn mogących powodować PAH [7] .....	15
Tabela 4. Echokardiograficzne prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego u objawowych chorych z podejrzeniem nadciśnienia płucnego według wytycznych ESC 2015 [4] .....	18
Tabela 5. Echokardiograficzne wskaźniki sugerujące obecność PH, używane w celu oceny prawdopodobieństwa nadciśnienia płucnego, oceniane łącznie z pomiarem prędkości niedomykalności trójdziennej [4] .....	18
Tabela 6. Droga podania, okres półtrwania, zakres dawek, sposób zwiększania dawek i czas podawania leków najczęściej stosowanych w testach reaktywności naczyń płucnych [4] .....	20
Tabela 7. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i reaktywności naczyń płucnych [4] .....	20
Tabela 8. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej zgodnie z ESC 2015 [4] .....	23
Tabela 9. Klasy czynnościowe WHO przydatne w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z PAH [3,4] .....	24
Tabela 10. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w PAH [4] .....	25
Tabela 11. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z PAH [4] ..	26
Tabela 12. Oszacowana liczebność populacji pacjentów z PAH [10] .....	28
Tabela 13. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO [4] .....	35
Tabela 14. Zalecenia dotyczące skuteczności początkowej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej WHO. Kolejność według skuteczności [4] .....	36
Tabela 15. Zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. Kolejność według skuteczności i porządku alfabetycznego [4] .....	36
Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol) [2]. .....	42
Tabela 17. Informacje odnośnie rekomendacji refundacyjnych produktu leczniczego Veletri® .....	47
Tabela 18 Stan finansowania epoprostenolu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r [1] .....	48
Tabela 19. Wskazania rejestracyjne - produkty lecznicze zarejestrowane w Polsce w leczeniu PAH .....	50
Tabela 20. Dostępne opcje refundowane dla pacjentów z PAH w IV FC-WHO w oparciu o programy lekowe „ <i>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 i27, i27.0)</i> ” i „ <i>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 i27, i27.0)</i> ” [1] .....	53
Tabela 21. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) .....	57
Tabela 22. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych 2015 [4]. .....	58
Tabela 23 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (sildenafil) [45] .....	59
Tabela 24 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (bosentan) [44] .....	60
Tabela 25 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (ambrisentan) [51] .....	61
Tabela 26 Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (macytentan) [52] .....	62
Tabela 27 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (treprostynil) [48] .....	64
Tabela 28. Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, bosentan, tadalafil, treprostynil, ambrisentan, macytentan [1]. .....	66
Tabela 29. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla epoprostenolu w leczeniu PAH [data wyszukiwania: 24.10.2016r.] .....	68