



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku VELETRI (epoprostenol)
we wskazaniu:

w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.23.2017

Data ukończenia: 7 września 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Actelion Pharma Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Chest Physician
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AMB	ambrisentan
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BAS	przedsionkowa septostomia balonowa
BOS	bosentan
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTD-PAH	tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPO	epoprostenol
ERA/ETA	antagonista receptorów endoteliny
ESC/ERS	European Society of Cardiology/ European Respiratory Society
FC-WHO	klasa czynnościowa wg WHO
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ILO	iloprost
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej
PCA	analogi prostacyklin
PDE-5i	inhibitor fosfodiesterazy typu 5
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIL	sildenafil
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRE	treprostynil
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
6MWT	test 6-minutowego marszu

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła.....	79
15.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	23.06.2017 PLR.4600.123.2017.JC PLR.4600.122.2017.JC
---	--

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5 mg; 1 fiol. po 0,5 m; kod EAN 5909991089085,
 - Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m; kod EAN 5909991089092
 - Wnioskowane wskazanie:
stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Veletri (epoprostenol), 0,5 mg, 1 fiol. po 0,5 m – PLN;
 - Veletri (epoprostenol), 1,5 mg, 1 fiol. po 1,5 m – PLN.
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Nowogrodzka 21, 00-511 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.06.2017, znak PLR.4600.123.2017.JC i PLR.4600.122.2017.JC (data wpływu do AOTMiT 27.06.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5 mg; 1 fiol. po 0,5 m; kod EAN 5909991089085,
- Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m; kod EAN 5909991089092.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.07.2017, znak OT.4351.23.ET.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 08.08.2017 pismem z dnia 08.08.2017.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ██████████, Kraków 2016
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ██████████, Kraków 2016
- Analiza ekonomiczna dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ██████████, Kraków 2017
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ██████████, Kraków 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ██████████, Kraków 2017
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Veletri zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4351.23.2017.ET.3

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 0,5 mg; 1 fiol. po 0,5 m; kod EAN 5909991089085, Veletri (epoprostenol), proszek do sporządzania roztworu do infuzji; 1,5 mg; 1 fiol. po 1,5 m; kod EAN 5909991089092
Kod ATC	B01AC09
Substancja czynna	Epoprostenol
Wnioskowane wskazanie	Stosowanie w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
Dawkowanie	<p>Produkt VELETRI jest przeznaczony do podawania wyłącznie w ciągłej infuzji dożylniej. Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p><u>Zakres dawek w podawaniu krótkotrwałym:</u></p> <p>Poniższą procedurę należy przeprowadzić w szpitalu wyposażonym we właściwy sprzęt do resuscytacji. 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.</p> <p>Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę.</p> <p><u>Długotrwała ciągła infuzja</u></p> <p>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 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.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>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.</p> <p>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 odpowiedzi 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.</p> <p>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.</p>

Droga podania	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 dożylnej, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 dożylnej, jak również przygotowywania i wymiany zbiornika z lekiem w pompie infuzyjnej oraz zestawu do infuzji.

Źródło: ChPL Veletri

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.10.2013
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>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.</p> <p>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 zastosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.</p>
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Veletri

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Veletri oceniany był dotychczas przez Agencję w 2014 r., we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I 27.0). Dla powyższego wskazania Agencja uznała za niezasadne objęcie refundacją Veletri w ramach odrębnego programu lekowego ale rekomendowała refundowanie produktu leczniczego w ramach istniejącego programu lekowego. Szczegóły ówczesnych rekomendacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 353/2014 i 354/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TN) epoprostenolem (ICD-10: I27, I27.0) – w ramach wnioskowanego, odrębnego programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), we wskazaniu: leczenie 2. rzutu u chorych w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO oraz 1. i 2. rzutu w IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO, w ramach istniejącego programu leczenia nadciśnienia płucnego, w ramach wspólnej grupy limitowej z treprostinilem i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Rada nie akceptuje przedstawionego schematu podziału ryzyka i wskazuje na konieczność dalszego obniżenia ceny, tak aby wprowadzenie leku do terapii nie powodowało dodatkowego obciążenia dla płatnika, w porównaniu z aktualnie stosowanym komparatorem.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Słabej/umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność epoprostenolu w poprawie przeżywalności i stanu klinicznego chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby. W porównaniach pośrednich skuteczność kliniczna epoprostenolu jest co najmniej nie gorsza do komparatora. Lek jest rekomendowany w standardach postępowania towarzystw naukowych do leczenia 1. i 2. rzutu u chorych w III i IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W analizach farmakoekonomicznych zwraca uwagę wysoki koszt terapii oraz wysoki iloraz kosztu do efektu, możliwy do zaakceptowania wyłącznie</p>

	ze względu na sierocny charakter choroby. Lek nie jest refundowany w żadnym z krajów europejskich o PKB porównywalnym z Polską. W analizach własnych Agencji, z uwzględnieniem skorygowanego kosztu komparatora wykazano, że w perspektywie średnioterminowej realizacja programu będzie generowała istotne dodatkowe koszty dla płatnika.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 251/2014 i 252/2014 z dnia 8 grudnia 2014 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veletri, epoprostenol, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909991089085; - Veletri, epoprostenol, 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909991089092 <p>w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem (ICD-10 I27, I27.0)”</p> <p>Jednocześnie, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Veletri, epoprostenol, 0,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. EAN 5909991089085; - Veletri, epoprostenol, 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909991089092 <p>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. Lek powinien być umieszczony we wspólnej grupie limitowej z obecnie refundowanym treprostinilem.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...)Porównanie pośrednie epoprostenolu oraz treprostinilu wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów, zmiany (poprawy lub pogorszenia) lub braku zmiany stanu sprawności wg klasyfikacji NYHA oraz wyniku testu 6-minutowego marszu. Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują epoprostenol jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zaklasyfikowanych do IV klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO.</p> <p>Eksperti kliniczni jednogłośnie wskazali na zasadność refundacji omawianej technologii.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa proponowany mechanizm podziału ryzyka za niewystarczający. Zasadnym wydaje się, aby w przypadku leku o podobnej efektywności, wprowadzenie go nie wiązało się ze zwiększeniem wydatków ze strony płatnika oraz koszt jego stosowania nie powinien być wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Veletri (epoprostenol), 0,5 mg, 1 fiol. po 0,5 m – PLN; Veletri (epoprostenol), 1,5 mg, 1 fiol. po 1,5 m – PLN.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1130.0, Epoprostenol
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>Proponowane Instrumenty dzielenia ryzyka zakładają:</p> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: yellow; height: 15px; width: 100%;"></div>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia epoprostenolem z sildenafilem oraz antagonistą receptorów endoteliny w ramach programu lekowego kwalifikują się pacjenci dorośli spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ECS/ERS); 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); wystarczający jest jeden test, który nie wykazał spadku ciśnienia w tętnicy płucnej odpowiadającego aktualnym kryteriom kwalifikacji do terapii blokerami kanału wapniowego bez względu na to czy przeprowadzony został aktualnie czy w przeszłości; wymóg przeprowadzenia testu wazoreaktywności nie dotyczy pacjentów z chorobami układowymi tkanki łącznej; 3) IV klasa czynnościowa według WHO w momencie rozpoznania choroby lub konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia spowodowana pogorszeniem stanu zdrowia i przejściem do IV klasy czynnościowej według WHO pomimo dotychczasowego leczenia lub utrzymywanie się klasy IV pomimo leczenia lub niezadowalający efekt leczenia połączeniem epoprostenolu i sildenafilu 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) brak innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych; 6) w przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikające z działań ubocznych związanych z jednym z trzech stosowanych w programie leków, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu dwóch pozostałych leków; 7) w przypadku ustąpienia kryteriów wyłączenia z programu, istnieje możliwość powrotu do programu na podstawie decyzji lekarza bez konieczności przeprowadzania ponownych badań kwalifikacyjnych, jeśli nie upłynęło więcej niż 6 miesięcy od jego przerwania.
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia z zastosowaniem skojarzonej terapii z udziałem trzech leków w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z udziału w programie	<p>Pacjent zostaje wyłączony z leczenia w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek epoprostenolu; 4) inne istotne klinicznie powikłania terapii; 5) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 6) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 7) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 8) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem; 9) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 10) ciężka niewydolności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh); 11) wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AIAT) > 3 razy GGN lub aktywność AspAT lub AIAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia z zastosowaniem bosentanu;

- | | |
|--|--|
| | 12) ciąża laktacja;
13) brak stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży przez kobiety w wieku rozrodczym;
14) inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, które wskazują na konieczność zmiany terapii na inną. |
|--|--|

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania refundacyjnego jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym w zakresie leczenia preparatem Veletri (epoprostenol) i dotyczy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w IV klasie czynnościowej. Jednakże wniosek dotyczy terapii trójlekowej, tj. skojarzenia epoprostenolu z inhibitorem PDE-5 (sildenafil) oraz z antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan).

W warunkach polskiej praktyki klinicznej leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego determinują zapisy dwóch programów lekowych: B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” oraz B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. Zgodnie z kryteriami uzgodnionego wnioskowanego programu lekowego do leczenia kwalifikować się będą dorośli pacjenci z IV klasą czynnościową wg WHO w momencie rozpoznania choroby lub w wyniku pogorszenia stanu zdrowia i przejścia do IV klasy czynnościowej wg WHO pomimo dotychczasowego leczenia lub w przypadku utrzymywania się IV klasy mimo leczenia lub w przypadku niezadowolającego efektu leczenia połączeniem epoprostenolu i sildenafilu. Należy jednak zwrócić uwagę, że kryteria uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej.

Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną (lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu nie obejmują utworzenia nowej grupy limitowej, preparat Veletri ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1130.0 Epoprostenol.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10 I27, I27.0 - (Inne zespoły sercowo - płucne, pierwotne nadciśnienie płucne)

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg (milimetr słupa rtęci) w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrążeniu płucnym. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa 1.) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH i 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 rozmaite postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym.

Tętnicze nadciśnienie płucne zostało uznane za chorobę rzadką układu krążenia (wg definicji UE za chorobę rzadką uznaje się schorzenie, które dotyka nie więcej niż 5 na 10 000 osób).

W poniższej tabeli zamieszczono definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.

Tabela 6. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego wg ESC/ERS 2009

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna
Nadciśnienie płucne	Średnie PAP ≥ 25 mmHg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP ≤ 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony	1. Tętnicze nadciśnienie płucne ; 3. PH w przebiegu chorób płuc; 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe PH; 5. PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna
Pozawłósciczkowe PH Bierne Odczynowe (nieproporcjonalnie duże, hiperkinetyczne)	Średnie PAP ≥ 25 mmHg PWP > 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony TPG ≤ 12 mmHg (bierne) TPG > 12 mmHg (odcynowe)	2. PH w przebiegu chorób lewego serca

CO – pojemność minutowa, PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej, PH – nadciśnienie płucne, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, TPG – przepłuczny gradient ciśnienia (średnie PAP – średnie PWP)

Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych nadciśnienia płucnego. Zgodnie z klasyfikacją kliniczną nadciśnienia płucnego Dana Point 2008 (zmodyfikowaną przez ESC 2015), wyróżnia się następujące grupy nadciśnienia płucnego:

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)

- 1.1. Idiopatyczne
- 1.2. Dziedziczne – wywołane mutacjami
 - 1.2.1. Genu BMPR2
 - 1.2.2. Innych genów
- 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
- 1.4. Związane z:
 - 1.4.1. Chorobami tkanki łącznej
 - 1.4.2. Zakażeniem HIV
 - 1.4.3. Nadciśnieniem wrotne
 - 1.4.4. Wady wrodzone serca
 - 1.4.5. Schistosomatoza

1'. Zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna

- 1'.1. Idiopatyczna
- 1'.2. Dziedziczna – wywołana mutacjami
 - 1'.2.1. Genu EIF2AK4
 - 1'.2.2. Innych genów
- 1'.3. Wywołana przez leki, toksyny lub napromieniowanie
- 1'.4. Związana z:
 - 1'.4.1. Chorobami tkanki łącznej
 - 1'.4.2. Zakażeniem HIV

1''. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków

2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca

- 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory
- 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory
- 2.3. Wady zastawkowe
- 2.4. Wrodzone/nabyte zawężanie drogi napływu/odpływu lewej komory lub kardiomiopatia wrodzona
- 2.5. Wrodzone/nabyte zawężenie żył płucnych

3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji

- 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
- 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
- 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
- 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
- 3.6. Przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach
- 3.7. Anomalie rozwojowe płuc

4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie

- 4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
- 4.2. Zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie
 - 4.2.1. Angiosarcoma
 - 4.2.2. Inne nowotwory wewnątrzmaczyniowe
 - 4.2.3. Zapalenie tętnic
 - 4.2.4. Wrodzone zwężenia tętnic płucnych
 - 4.2.5. Pasożyty

5. PH o niejasnych lub mnogich przyczynach

- 5.1. Zaburzenia hematologiczne – przewlekła niedokrwistość hemolityczna, nowotwory mieloproliferacyjne, stan po splenektomii
- 5.2. Choroby układowe, sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza
- 5.3. Choroby metaboliczne - glikogenozy, choroba Gauchera, choroby tarczycy
- 5.4. Inne

Źródło: Szczekl k 2016

Etiologia i patogenez

Wspólną cechą wszystkich chorób zaliczonych do grupy tętniczego nadciśnienia płucnego jest proliferacja wszystkich warstw ściany drobnych tętniczek płucnych. Dominują zmiany dotyczące śródbłonna, polegające nie tylko na proliferacji komórek i mechanicznym ograniczeniu łożyska naczyniowego, ale także na istotnej dysfunkcji wydzielniczej, manifestującej się zaburzeniem równowagi między substancjami powodującymi skurcz i rozkurcz naczyń oraz proliferacją i apoptozą komórek. Dysfunkcja komórek śródbłonna wyraża się zmniejszonym wydzielaniem prostacykliny i tlenu azotu oraz nadmierną produkcją endoteliny. W badaniu histologicznym stwierdza się proliferację komórek śródbłonna, przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek i ich przydanki, wtórną zakrzepicę oraz tzw. zmiany splotowate, uważane za patognomiczne dla chorób z grupy tętniczego NP.

Mutacje mogące prowadzić do tętniczego NP stwierdza się obecnie u ~80% chorych z NP w wywiadzie rodzinnym oraz u ~20% chorych, u których tętnicze NP uważano za idiopatyczne.

Obraz kliniczny

We wczesnym okresie choroby, mimo obecnych zmian hemodynamicznych, u chorych mogą nie występować żadne objawy. Zgłaszane przez chorych z TNP skargi wynikają z zaburzeń wymiany gazowej i ograniczenia frakcji wyrzutowej, ale nie są swoiste dla tej choroby. Są to najczęściej duszność wysiłkowa (objaw, który wystąpił u 60% chorych z grupy NIH), zmęczenie oraz osłabienie. Wraz z postępem choroby pojawiają się dławicowe bóle w klatce piersiowej, omdlenia i stany przedomdleniowe, zgłaszane przez prawie połowę chorych. W zaawansowanej chorobie stwierdza się cechy niewydolności prawej komory i postępujące wyniszczenie. W badaniu przedmiotowym słyszalna jest wzmocniona akcentacja drugiego tonu serca nad tętnicą płucną, wczesny klik skurczowy, śródskurczowy szmer wyrzutowy oraz wyczuwalne jest unoszenie okolicy przedsercowej. W fazie zaawansowanej ciężkiego nadciśnienia płucnego lub niewydolności prawej komory słyszalny jest szmer holosystoliczny nad zastawką płucną, który nasila się w czasie wdechu, widoczne wzmocnienie fali „v” tętna żylnego, dodatni objaw wątrobowo-szyjny, zaznaczone poszerzenie żył szyjnych. Występują powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze oraz skłonność do hipotonii.

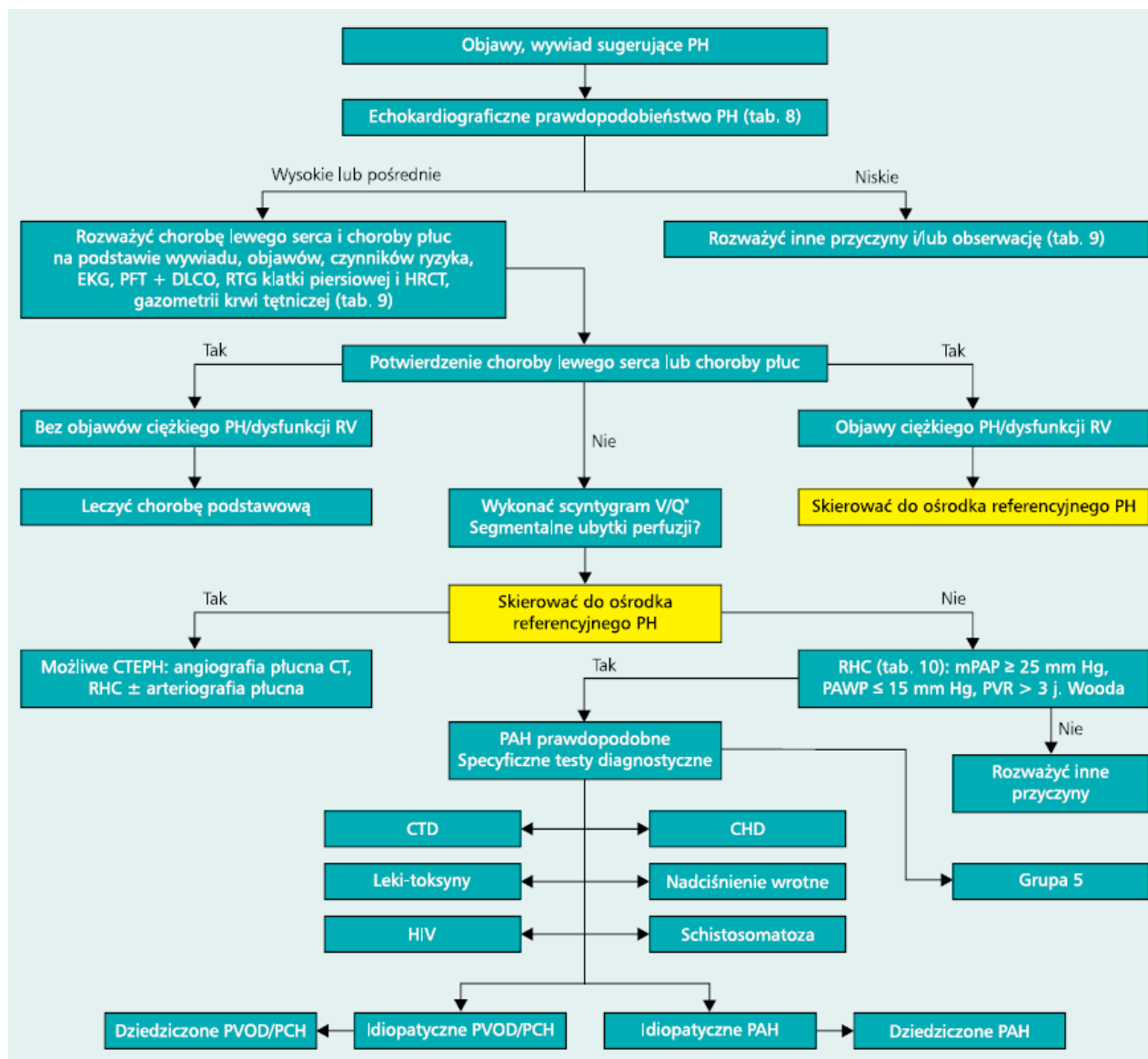
Źródło: Konopka 2013, Więś k-Szewczyk 2010

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne z Wielkiej Brytanii pokazują, że tętnicze NP występuje u 38/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 12,7/mln/rok. W Polsce w 2015 r. wskaźniki chorobowości i zapadalności na NP tętnicze wynosiły odpowiednio 24/mln i 4,6/mln/rok i wykazywały stałą tendencję wzrostową w ostatnich latach z powodu rosnącej rozpoznawalności choroby i większej skuteczności leków przedłużających życie chorym z tętnicznym NP.

Diagnostyka

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. Ponieważ PAH, a zwłaszcza IPAH to rozpoznanie ustalane przez wykluczenie, przydatny jako punkt wyjścia może być algorytm diagnostyczny.



Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny (wytyczne ESC/ERS 2015)

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; scyntygrafia V/Q — scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna

a Bazując na samej angiografii płucnej przy użyciu CT można mylnie pominąć rozpoznanie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

W ocenie klinicznej stosuje się klasyfikację czynnościową Światowej Organizacji Zdrowia – Who-FC (World Health Organization functional class), która jest zaadaptowaną na potrzeby chorych z nadciśnieniem płucnym klasyfikacją NYHA (New York Heart Association) stosowaną u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Na podstawie stopnia ograniczenia aktywności fizycznej i objawów klinicznych (duszność, zmęczenie, dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, stany przedomdleniowe) chory zostaje przyporządkowany do jednej z czterech klas.

Tabela 7. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg WHO/NYHA

Klasa	Opis
I	Chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
II	Chory z niewielkim ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale zwykła aktywność prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
III	Chory z umiarkowanym ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale aktywność mniejsza od normalnej prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego

IV	Chorzy nie jest w stanie wykonać jakiegokolwiek wysiłku fizycznego i może mieć w spoczynku objawy niewydolności prawej komory; duszność i zmęczenie mogą występować w spoczynku i każda aktywność fizyczna je nasila
-----------	--

Źródło: Szczeklik 2016

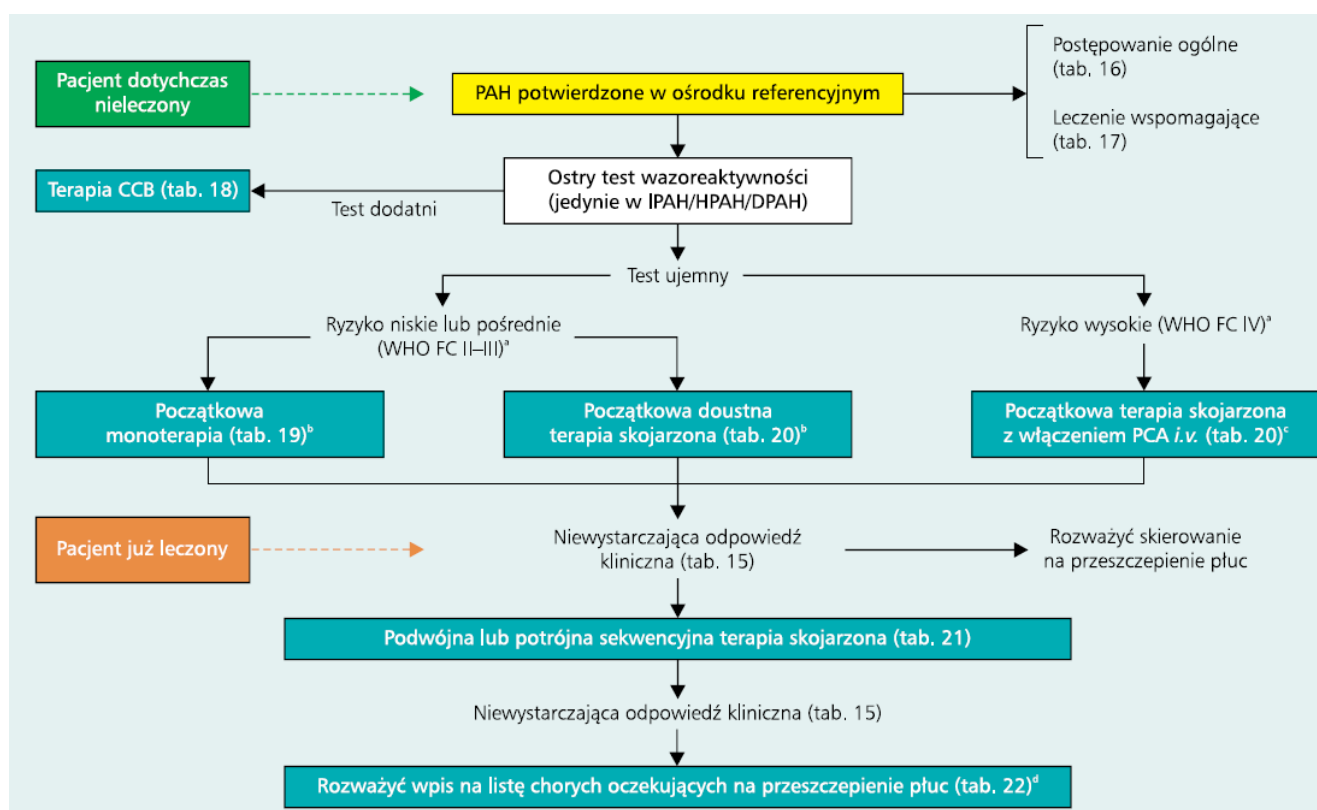
Leczenie

Poniższy rysunek przedstawia algorytm terapeutyczny dla pacjentów z PAH rekomendowany przez *American College of Cardiology Foundation 2015*, dotyczący trzech głównych obszarów postępowania terapeutycznego:

- 1) środki ogólne, leczenie wspomagające, badania reaktywności naczyń i leczenie z zastosowaniem antagonistów wapnia;
- 2) wstępne leczenie zatwierdzonymi preparatami PAH;
- 3) odpowiedź kliniczna na terapię początkową, rozważenie zastosowania terapii skojarzonej, a w przypadku braku/niedostatecznej odpowiedzi klinicznej - balonową septostomię przedsionkową i przeszczepienie płuc.

Ponadto, początkowa swoista farmakoterapia dla PAH została podzielona w zależności od stopnia klasyfikacji czynnościowej wg WHO/NYHA, w której znajduje się pacjent.

Swoistą farmakoterapię tętniczego nadciśnienia płucnego należy rozpoczynać u pacjentów z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności lub w przypadkach złej tolerancji dużych dawek blokerów wapniowych.



Rysunek 2. Algorytm terapeutyczny w leczeniu chorych z PAH (tylko z 1 grupy klinicznej). Na podstawie ESC/ERS 2015

CCB — antagoniści wapnia; **DPAH** — PAH wywołane lekami; **HPAH** — dziedziczne PAH; **IPAH** — idiopatyczne PAH; **i.v.** — dożylnie; **PAH** — tętnicze nadciśnienie płucne; **PCA** — analogi prostacykliny; **WHO-FC** — klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia

a Niektórzy pacjenci w klasie WHO-FC III mogą być uznani za chorych wysokiego ryzyka

b Początkowe leczenie skojarzone ambrisentanem i tadalafilami okazało się skuteczniejsze od monoterapii ambrisentanem lub tadalafilami w opóźnianiu wystąpienia pogorszenia klinicznego

c Dożylnie podanie epoprostenolu powinno być traktowane priorytetowo, ponieważ obniżyło 3-miesięczną śmiertelność u pacjentów z PAH wysokiego ryzyka, również w monoterapii

d Rozważyć także septostomię balonową

Terapia konwencjonalna

Doustne leki przeciwzakrzepowe. U pacjentów z IPAH bardzo często stwierdza się zmiany zakrzepowe w naczyniach, zaburzenia szlaków krzepnięcia i fibrynolizy. Powyższe obserwacje oraz możliwa obecność nieswoistych czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, np. niewydolności serca i unieruchomienia stanowią naukową podstawę do podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych w PAH.

Leki moczopędne. Zdekompensowana niewydolność RV prowadzi do zatrzymania płynów, podwyższenia ośrodkowego ciśnienia żylnego, przekrwienia wątroby i obrzęków obwodowych. Chociaż nie przeprowadzono RCT oceniających diuretyki podawane w PAH, doświadczenie kliniczne wskazuje na wyraźną korzyść ze stosowania tych leków u chorych przewodnionych. Wybór i dawka diuretyku pozostają w gestii lekarza leczącego PAH. Należy też rozważyć dołączenie do terapii antagonistów aldosteronu. Istotne znaczenie ma monitorowanie czynności nerek i stężenia elektrolitów, aby uniknąć hipokalemii i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej, które mogą prowadzić do przednerkowej niewydolności nerek.

Digoksyna. Wykazano, że digoksyna zwiększa w sposób ostry CO w IPAH, chociaż jej skuteczność w podawaniu przewlekłym jest nieznana. Lek ten można stosować w celu zwolnienia czynności komór u pacjentów z PAH, u których wystąpią tachyarytmie przedsionkowe

Swoista farmakoterapia

W grupie chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym obejmuje zastosowanie: antagonistów kanałów wapniowych, prostanoidów, antagonistów receptora dla endoteliny oraz inhibitorów fosfodiesterazy typu 5.

Antagoniści kanałów wapniowych. Najczęściej stosuje się nifedypinę, diltiazem, amlodypinę. Leczenie można wdrożyć u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie I – III (WHO-fc) u których wykonano ostry test wazoreaktywności i potwierdzono zachowaną odpowiedź na substancje naczyniorozszerzające.

Prostanoidy. Obecnie stosuje się epoprostenol, iloprost, treprostinil. Naturalnym przedstawicielem prostanoidów jest prostacyklina – substancja syntetyzowana przez komórki śródbłonka wykazująca silne działanie naczyniorozszerzające i antyagregacyjne. Zmniejszona produkcja prostacykliny, stwierdzana u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, upośledza rozkurcz tętniczek krążenia płucnego i prowadzi do wzmożonej proliferacji komórek ściany naczynia. Są to substancje o krótkim okresie półtrwania, wymagające wielokrotnych podań w ciągu doby.

Antagoniści receptora endoteliny. Endotelina 1 to jedna z najsilniej działających substancji naczynioskurczowych i mitogennych, odgrywająca istotną rolę w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego. Aktualnie w praktyce klinicznej stosuje się bosentan i ambrisentan. Duże nadzieje wiąże się z macitentanem, nowym lekiem z grupy antagonistów receptora dla endoteliny. Macitentan jest zatwierdzony przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) dla pacjentów z PAH oraz uzyskał pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków (EMA) w tym wskazaniu.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5. Mechanizm działania tlenu azotu polega na aktywacji wewnątrzkomórkowej cyklazy guanylowej (CG), odpowiadającej za produkcję cyklicznego guanozyłomonofosforanu (cGMP), który wywiera ostateczny efekt biologiczny (naczyniorozszerzający i antyproliferacyjny). Fosfodiesteraza typu 5 to enzym odpowiedzialny za degradację cyklicznego guanozyłomonofosforanu (cGMP) do nieaktywnego guanozyłomonofosforanu (GMP). Spośród dostępnych związków w leczeniu stosuje się sildenafil i tadalafil.

Leczenie skojarzone

Po terapii początkowej, kolejne etapy farmkoterapii zależne są od odpowiedzi klinicznej pacjenta, która jest zwykle aktualizowana co 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Odpowiedź kliniczna jest oparta na ocenie różnych parametrów, m.in. stopnia klasyfikacji czynnościowej wg WHO, wydolności wysiłkowej, wskaźnika sercowym, ciśnienia w prawym przedsionku, stężenia NT-proBNP w osoczu, parametrów echokardiograficznych oraz postrzegania potrzeby dodatkowego leczenia lub zmiany leczenia. Jeśli po leczeniu preparatami stosowanymi w monoterapii odpowiedź kliniczna uważana jest za nie odpowiednią, należy rozważyć sekwencyjne leczenie skojarzone, obejmujące zastosowanie leków z różnych klas (prostanoidy, antagoniści receptora endoteliny, inhibitory fosfodiesterazy typu 5).

Wytyczne ESC/ERS 2009 definiują niedostateczną odpowiedź kliniczną chorych zaklasyfikowanych wstępnie do klasy II lub III WHO-FC jako:

- Stan kliniczny określony jako stabilny i niezadowolający,
- Stan kliniczny określony jako niestabilny i pogarszający się.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na podwójną terapię skojarzoną, należy rozważyć zastosowanie potrójnego skojarzonego leczenia. Brak odpowiedzi klinicznej, pomimo stosowania optymalnego leczenia zachowawczego lub niedostępność takiego leczenia, jest wskazaniem do wykonania przedsionkowej septostomii balonowej i/lub przeszczepienia płuc.

Rokowanie

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym NP. wynosił 2,8 roku, natomiast dla chorych w IV klasie czynnościowej nie przekraczał 6 mies. U chorych leczonych prostanoidami, antagonistami receptora endoteliny

lub inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Obecnie w ośrodku autorów 12 i 24 mies. od rozpoznania przeżywa odpowiednio ~90% i ~80% leczonych chorych z tętniczym NP. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym – 95% z nich przeżywa 5 lat. Spośród podtypów tętniczego NP najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Większość chorych z tętniczym NP umiera z powodu schyłkowej niewydolności prawej komory serca, ale obserwuje się również pewien odsetek nagłych zgonów. Ich przyczyna nie jest jasna.

Źródło: Szczekl k 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat, u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10 (główne lub współistniejące): I27.0 w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata).

Rok realizacji	Liczba pacjentów wg identyfikatora
2012	1 788
2013	1 910
2014	1 907
2015	1 936
2016	2 126

Liczba pacjentów powyżej 18 roku życia, u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10 (główne lub współistniejące): I27.0 wynosiła 1788 i 2126 odpowiednio w 2012 r. i w 2016 r.

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat leczonych w ramach programu lekowego „LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM, EPOPROSTENOLEM I MACYTENTANEM (TNP)”, którym zrefundowano lek Veletri (epoprostenol) oraz kwota refundacji ww. leku w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata).

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów wg identyfikatora	Krotność rozliczonych produktów	Wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych
2015	5.08.09.0000093 EPOPROSTENOLUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	11	3 329,50	749 067,14
2016	5.08.09.0000093 EPOPROSTENOLUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	26	24 067,50	5 414 673,50

Liczba pacjentów powyżej 18 roku życia leczonych w ramach programu lekowego, którym zrefundowano produkt leczniczy Veletri wynosi 11 i 26 odpowiednio w 2015 r. i w 2016 r.

Należy podkreślić, że epoprostenol (Veletri) wszedł do refundacji od 2015-03-01, natomiast pierwsza refundacja została rozliczona w 2015-08.

Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) w wieku ≥ 18 lat leczonych w ramach programu lekowego „LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM, EPOPROSTENOLEM I MACYTENTANEM (TNP)”, którym zrefundowano lek Veletri (epoprostenol) oraz kwota refundacji ww. leku w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata)

Rok realizacji	Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów wg identyfikatora
2016	TREPROSTYNILUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	133

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w 2016 r. 147 pacjentów otrzymało treprostynil w ramach programu lekowego, natomiast pacjentów powyżej 18 rż. było 133. Spośród nich 121 pacjentów otrzymywało treprostynil w skojarzeniu z sildenafilem, natomiast 12 pozostałych otrzymywało treprostynil w monoterapii.

Tabela 11. Schematy leczenia zastosowane w latach 2012 – 2016 u pacjentów w wieku ≥ 18 r. ż. z rozpoznaniem według ICD-10: I27.0, którym podano epoprostenol w ramach programu lekowego

Rok rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego*	Zastosowane schematy leczenia	Rok rozpoczęcia leczenia EPO	Rok rozpoczęcia leczenia TRE
2014.02	BOS->BOS+SIL->ILO+SIL->TRE+SIL->EPO+SIL	2016.03	2015.07
2013.05	BOS->TRE->TRE+SIL->EPO+SIL	2016.12	2014.06
2016.08	EPO	2016.08	-
2015.12	EPO+SIL	2015.12	-
2016.08	EPO+SIL	2016.08	-
2016.08	EPO+SIL	2016.08	-
2015.11	EPO->EPO+SIL	2015.11	-
2012.01	ILO+SIL->BOS+SIL->TRE+SIL->EPO+SIL	2016.07	2014.07
2012.05	ILO+SIL->EPO+SIL	2016.01	-
2016.07	ILO+SIL->EPO+SIL	2016.10	-
2012.02	ILO+SIL->TRE+SIL->EPO+SIL	2016.05	2012.05
2013.03	SIL->AMB+SIL->EPO+SIL	2015.11	-
2013.05	SIL->AMB->EPO	2015.07	-
2012.10	SIL->BOS+SIL->EPO+SIL	2016.01	-
2012.04	SIL->EPO+SIL	2015.10	-
2015.05	SIL->EPO+SIL	2016.03	-
2015.04	SIL->EPO+SIL	2015.08	-
2013.01	SIL->ILO+SIL->BOS+SIL->TRE+SIL->EPO+SIL	2015.12	2015.07
2015.01	SIL->ILO+SIL->EPO+SIL	2016.05	-
2012.07	SIL-> ILO+SIL->EPO+SIL	2015.09	-
2014.06	SIL->TAD->MAC+SIL->ILO+SIL->AMB+SIL->EPO+SIL	2016.12	-
2014.07	SIL->TRE->EPO->EPO+SIL	2015.07	2015.01
2016.05	TRE+SIL->EPO+SIL	2016.11	2016.05
2014.12	TRE->EPO	2015.09	2014.12
2013.10	TRE->TRE+SIL->EPO+SIL	2016.09	2013.10
2015.06	TRE->TRE+SIL->EPO+SIL	2016.06	2015.06
2015.02	TRE->TRE+SIL->EPO+SIL	2015.11	2015.02

*w ramach programu lekowego lub w ramach programu terapeutycznego;

Spośród 26 pacjentów leczonych w 2016 r. u 4 (15%) pacjentów nie rozliczono wcześniej żadnej terapii związanej z TNP w ramach programu lekowego, w związku z czym możemy ich zakwalifikować jako pacjentów nowo zdiagnozowanych, u których rozpoczęto terapię TNP od epoprostenolu. Pozostali pacjenci tzn. 22 (85%) to pacjenci wcześniej leczeni, u których najprawdopodobniej wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne.

11 (50%) pacjentów przed rozpoczęciem terapii epoprostenolem była na terapii z wykorzystaniem treprostinilu (w tym większości (82%) na terapii skojarzonej TRE+SIL).

Według danych NFZ za lata 2015-2016, spośród pacjentów w wieku ≥ 18 lat , którym zrefundowano lek Veletri (epoprostenol) leczonych w ramach programu lekowego TNP zmarło 4 pacjentów w 2016 r. i 1 pacjent w 2015 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>;
- National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov;
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>;
- National Health and Medical Research Council <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>;
- New Zealand Guidelines Group <http://www.health.govt.nz/publications>;
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality <http://www.ahrq.gov>;
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne <http://www.ptkardio.pl/>;
- European Society of Cardiology <https://www.escardio.org/>;
- American College of Cardiology <https://www.acc.org/#sort=%40fcommonsorthdate86069%20descending>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 26.07.2017. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>European Society of Cardiology/ European Respiratory Society ESC/ERS 2015 Europa</p>	<p>U pacjentów w III lub IV klasie FC-WHO oraz u tych bez istotnej poprawy hemodynamicznej (bliskiej normalizacji) podczas leczenia dużymi dawkami antagonistów wapnia zaleca się rozpoczęcie terapii swoistej dla PAH (IC¹).</p> <p>Zalecenia dot. <u>monoterapii</u>:</p> <p>W przypadku pacjentów z IV FC-WHO wskazane jest stosowanie epoprostenolu i.v. (IC¹). Można rozważyć także zastosowanie leków z grupy ETA, inh bitorów PDE-5, riociguatu oraz iloprostu i treprostynilu (IIb¹).</p> <p>W przypadku <u>terapii skojarzonej</u> wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bosentan + sildenafil + eproprostenol i.v. (IIa, C¹); - bosentan + eproprostenol i.v. (IIa, C¹); - ambrisentan + tadalafil (IIb, C¹); - inne ERA + inhibitory PDE-5 (IIb, C¹); - inne ERA lub inhibitory PDE-5 + treprostynil s.c. (IIb, C¹); - inne ERA lub inhibitory PDE-5 + inne analogi prostacyklin i.v. (IIb, C¹). <p>Zgodnie z algorytmem terapeutycznym (patrz ryc. 2) u pacjentów z wysokim ryzykiem (IV FC-WHO) zaleca się rozpocząć leczenie od terapii skojarzonej z włączeniem PCA i.v. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi klinicznej należy wdrożyć podwójną lub potrójną sekwencyjną terapię skojarzoną i/lub rozważyć skierowanie na przeszczepienie płuc.</p> <p>W wytycznych wspomina się o badaniu pilotażowym u 19 pacjentów z III i IV klasą FC-WHO z zastosowaniem od początku potrójnej kombinacji lekowej. Badanie to wskazuje na wstępne korzyści długoterminowe takiego postępowania u pacjentów z ciężką postacią PAH.</p>
<p>American College of Cardiology ACC 2015 USA</p>	<p>U pacjentów wysokiego ryzyka zaleca się zastosowanie terapii swoistej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - epoprostenol; - terapia skojarzona*; - ERA; - PDE-5; - prostanoidy (treprostynil, iloprost); - sGC; <p>* zgodnie z opinią eksperta zaleca się zastosowanie terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej, zawierającej eproprostenol.</p> <p>Jeśli nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi należy rozpocząć sekwencyjną terapię skojarzoną: ERA+/- PDE-5 lub sGC +/- prostanoidy lub epoprostenol lub rozważyć udział w badaniu klinicznym/skierowanie na przeszczepienie płuc.</p> <p>W przypadku nieuzyskania odpowiedzi na sekwencyjną terapię skojarzoną należy rozważyć skierowanie na przeszczepienie płuc bądź BAS.</p>
<p>American College of Chest Physician ACCP 2014 USA</p>	<p>Pacjenci z IV klasą FC-WHO:</p> <p><u>nowo zdiagnozowani</u>: rozpoczęcie od monoterapii epoprostenolem i.v. lub treprostynilem i.v./s.c.(siła rekomendacji CB²);</p> <p><u>z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie</u> (w zależności od terapii wcześniejszej) należy rozpocząć skojarzoną terapię sekwencyjną i dodać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iloprost (CB²) lub treprostynil (1C) podawanych drogą wziewną do ETA lub inhibitora PDE-5; - sildenafil do epoprostenolu i.v. lub zwiększyć dawkowanie eproprostenolu (CB²); - riociguat do ambrisentanu, bosentanu lub prostanoidów przyjmowanych drogą wziewną (CB²); - macitentan do inhibitora PDE-5 lub wziewnych prostanoidów (CB²). <p>W przypadku niezadowolającego efektu leczenia lub pogorszenia klasy czynnościowej pomimo terapii dwulekowej zaleca się dodanie trzeciego leku.</p> <p>Eproprostenol i.v. jest również wskazany u pacjentów z III klasą czynnościową FC-WHO, u których występuje szybka progresja choroby oraz ze złymi wskaźnikami prognostycznymi.</p>

PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; ETA – antagoniści receptora endoteliny; PDE-5 – fosfodiesteraza typu 5; PCA – analogi prostacyklin; sGC – rozpuszczalna cyklaza guanylowa; BAS – przedsiolkowa septostomia balonowa; i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnie.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów z IV FC-WHO. Wszystkie wytyczne zalecają terapię eproprostenolem u w/w pacjentów zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej. Zgodnie z algorytmem europejskich wytycznych (ESC/ERS 2015),

¹ **Klasa I**- dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (**jest zalecane/jest wskazane**); **IIa**- dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (**należy rozważyć**); **IIb**- przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (**można rozważyć**); **Poziom A**- dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz; **B**- dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych; **C**- uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

² **CB** - consensus based

zaleca się aby pacjenci wysokiego ryzyka rozpoczęli leczenie od terapii skojarzonej z analogiem prostacykliny i.v. (do tej grupy należy epoprostenol i treprostinil), a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy dodać kolejny lek. Terapia skojarzona trójlekowa powinna być zastosowana u pacjentów z IV FC-WHO, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenia w ogóle lub gdy była ona niezadowolająca. Wytyczne europejskie wskazują także na obiecujące wyniki badania pilotażowego na temat skuteczności leczenia skojarzonego 3 leków. Żadne z odnalezionych rekomendacji nie wymienia epoprostenolu w terapii trójlekowej u pacjentów nowo zdiagnozowanych wysokiego ryzyka. U takich osób zaleca się monoterapię epoprostenolem lub skojarzenie tego leku z innym (terapia dwulekowa).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński, specjalista chorób wewnętrznych, kardiolog w Śląskim Centrum Chorób Serca
Interwencja stosowana obecnie	Pacjenci nowo zdiagnozowani	treprostinil+sildenafil, epoprostenol +sildenafil	treprostinil+sildenafil, iloprost+sildenafil, epoprostenol +sildenafil
	Pacjenci leczeni wcześniej	treprostinil+sildenafil, epoprostenol +sildenafil	treprostinil+sildenafil, epoprostenol +sildenafil
Interwencja najtańsza		-	iloprost+sildenafil
Interwencja najskuteczniejsza		-	epoprostenol +sildenafil
Własne stanowisko		<p>„Istnieje duża potrzeba wprowadzenia do Programu Lekowego terapii trójlekowej zawierającej epoprostenol w celu umożliwienia zastosowania najskuteczniejszego/rekomendowanego w Wytycznych ESC/ERS 2015 leczenia dla pacjentów w klasie czynnościowej IV wg WHO (...) Stosowanie terapii skojarzonej (od początku lub sekwencyjnie) uzasadnione jest znaną wysoką śmiertelnością w TNP, która zbliżona jest do odsetka zgonów w wielu chorobach sercowo-naczyniowych, oraz faktem, że w chorobach nowotworowych oraz ciężkich chorobach sercowo-naczyniowych (...) leków nie włącza się stopniowo, ale od początku stosuje terapię skojarzoną. Terapia skojarzona stanowi opcję również w leczeniu PAH, ponieważ terapię można skierować na trzy oddzielne szlaki: prostacyklinowy, endotelinowy i NO, które są zaangażowane w postęp choroby”.</p>	<p>„Uważam, że istnieje potrzeba wprowadzenia upfront terapii 3 lekowej w najcięższej grupie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, refundowanej w ramach Programu Lekowego. Takie postępowanie w tej grupie chorych znalazło swoje miejsce zarówno w wytycznych europejskich- IA klasa zaleceń dla dożylnego epoprostenolu i II A dla terapii trójlekowej w tej grupie chorych a także w opublikowanych fantastycznych wynikach przeżycia pacjentów poddanych takiej terapii- j.w. Terapia swoista stosowana z powodzeniem w Polsce, także, a może głównie dzięki działającemu Programowi Lekowemu, pokazała, że zdecydowanie poprawiło się rokowanie dla chorych z tą ciężką i nieuleczalną chorobą a przeżycia kiedyś 2-3 letnie uległy wydłużeniu co najmniej dwukrotnemu- to wielki sukces.</p> <p>Podobny schemat politerapii od początku jest także powszechnie stosowany w innych ciężkich chorobach, jak niewydolność serca czy choroby nowotworowe, skutecznie hamując ich postęp”.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2017.87), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- bosentan,
- tadalafil,

- iloprost,
- treprostynil,
- ambrisentan,
- iloprost + sildenafil,
- sildenafil,
- epoprostenol,
- macytentan + sildenafil,
- sildenafil + inna substancja czynna przewidziana do leczenia w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP.

Obecnie leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego objęte jest dwoma programami lekowymi:

- B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)”;
- B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP)”.

Oba programy lekowe uwzględniają leczenie populacji zgodnej z wnioskowaną, tj. pacjentów w III-IV klasie czynnościowej wg WHO. Z treści powyższych programów wynika, iż obecną opcją terapeutyczną dla analizowanej grupy pacjentów są:

- dla pacjentów nowo zdiagnozowanych:
 - monoterapia BOS, ILO, TRE, EPO;
 - terapia dwulekowa ILO+SIL oraz SIL + inna substancja czynna przewidziana do leczenia TNP w ramach programów lekowych
- dla pacjentów wcześniej leczonych w przypadku pogorszenia klasy czynnościowej/braku odpowiedzi na leczenie:
 - monoterapia AMB i EPO;
 - SIL + inna substancja czynna przewidziana do leczenia TNP w ramach programów lekowych.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (IV FC-WHO)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1103.0, Ambrisentan							
Ambrisentanum, Volibris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990643189	17930,16	18826,67	18826,67	bezpłatny	0
Ambrisentanum, Volibris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990643165	8965,08	9413,33	9413,33	bezpłatny	0
1056.0, Bosentan							
Bosentanum, Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991102869	2887,92	3032,32	3032,32	bezpłatny	0
Bosentanum, Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807	1443,96	1516,16	1516,16	bezpłatny	0
Bosentanum, Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991100063	2887,92	3032,32	3032,32	bezpłatny	0
Bosentanum, Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	7640161080027	3078,00	3231,90	3032,32	bezpłatny	0
1130.0, Epoprostenol							
Epoprostenol, Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol.po 0,5 mg	5909991089085	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
Epoprostenol, Veletri, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fiol.po 1,5 mg	5909991089092	518,40	544,32	544,32	bezpłatny	0
1063.0, Iloprost							
Iloprostum, Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.po 1 ml	5909990609079	1354,32	1422,04	1422,04	bezpłatny	0
Iloprostum, Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	5908229300633	1896,05	1990,85	1990,85	bezpłatny	0
1076.0, Sildenafilum							
Sildenafilum, Granpidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	5055565731932	810,00	850,50	850,50	bezpłatny	0
Sildenafilum, Remidia, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5903060610545	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0

Sildenafilum, Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	5909990967780	947,52	994,90	705,60	bezpłatny	0
Sildenafilum, Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	5909990423040	1522,80	1598,94	1134,00	bezpłatny	0
1083.0, Treprostynilum							
Treprostynilum, Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046805	11318,40	11884,32	11884,32	bezpłatny	0
Treprostynilum, Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046874	85808,16	90098,57	90098,57	bezpłatny	0
Treprostynilum, Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046850	25266,60	26529,93	26529,93	bezpłatny	0
Treprostynilum, Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046867	44487,36	46711,73	46711,73	bezpłatny	0

Źródło: Załącznik do Obwieszczenia MZ z dn. 28.07.2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>a) pacjenci nowo zdiagnozowani: EPO+SIL;</p> <p>b) Pacjenci wcześniej leczeni: EPO+SIL, TRE+SIL</p>	<p>„Jako komparator rozważano leczenie, którego droga podania była zbliżona do drogi podania epoprostenolu, dlatego też terapia ilorpostem podawanym wziewnie (...) choć refundowana, została uznana za nieadekwatną opcję alternatywną dla terapii 3-lekowej z EPO (...)</p> <p>(...) w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi rozpatrywano dwulekową opcję terapeutyczną prostacykliną skojarzoną z sildenafilem (EPO+SIL., TRE+SIL), co zostało wskazane przez eksperta klinicznego (...) W szczególności u pacjentów nowo zdiagnozowanych z PAH IV FC-WHO zgodnie z wytycznymi i wypowiedziami eksperta należy wdrożyć terapię EPO+SIL, natomiast pacjenci wcześniej leczeni (...) powinni otrzymywać EPO+SIL lub TRE+SIL.</p> <p>Porównując analizowaną interwencję (...) należy mieć na uwadze, że epoprostenol jest prostacykliną, zatem wydaje się słusznym porównanie z innym lekiem z tej grupy (...)</p> <p>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 (...) są epoprostenol i.v. w terapii skojarzonej z sildenafilem w obu rozważanych populacjach oraz treptostinil s.c. lub i.v. w terapii skojarzonej z sildenafilem w populacji wcześniej leczonych pacjentów...”</p>	<p>Wskazane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z europejskimi wytycznymi ESC/ERS 2015 oraz z praktyką kliniczną. Zastrzeżenia budzi jedynie brak uwzględnienia terapii dwulekowej TRE+SIL u pacjentów nowo zdiagnozowanych. Zgodnie z algorytmem europejskich wytycznych ESC/ERS 2015 u pacjentów w IV FC-WHO należy rozpocząć od terapii skojarzonej z PCA (a do tej grupy należy zarówno epoprostenol jak i treprostynil). Stanowisko Agencji potwierdzają również otrzymane opinie ekspertów klinicznych. Obaj wskazują, iż połączenie TRE z SIL jest obecnie stosowaną interwencją w obu rozważanych populacjach. Co więcej, potwierdza to nawet wypowiedź eksperta przytoczona w APD wnioskodawcy: „Jednak mimo tego w praktyce klinicznej w Polsce, zgodnie z wypowiedzią eksperta klinicznego, najczęściej stosuje się następujące schematy leczenia (...) w populacji PAH u nieleczonych wcześniej pacjentów (grupa treatment-naive) zdiagnozowanych w klasie czynnościowej IV według klasyfikacji WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TRE+SIL -EPO+SIL -TRE w monoterapii -EPO w monoterapii” (APD rozdz. 4.1. str.51)

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) o etiologii IPAH (samoistne), HPAP (wrodzone) CTD-PAH (związane z chorobami tkanki łącznej), będących w IV klasie czynnościowej wg WHO/NYHA, u których występuje konieczność zastosowania schematu trójlekowego, w celu poprawy wydolności wysiłkowej, z epoprostenolem lub treprostinilem stosowanymi w terapii skojarzonej z sildenafilem.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) ze zdiagnozowanym i udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH, HPAP lub CTD-PAH):</p> <ul style="list-style-type: none"> w IV FC wg WHO/NYHA w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nieleczeni wcześniej); w IV FC wg WHO/NYHA, z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie FC wg WHO/NYHA). 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby < 18 r.ż.); Inne nadciśnienie płucne, np. żyłne PH, CTEPH; Inna etiologia PAH, np. związane z wrodzoną wadą serca – CHD-PAH*; I, II i III** FC-WHO 	<p>Populacja zgodna z ChPL Veletri. Należy zwrócić również szczególną uwagę, że kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej, co wpłynęłoby na rozszerzenie populacji docelowej.</p>
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Veletri w postaci proszku do sporządzania infuzji dożyłnej zawierający:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0,531 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 0,5 mg epoprostenolu; 1,593 mg epoprostenolu sodowego, co odpowiada 1,5 mg epoprostenolu, <p>podawany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Veletri, w terapii skojarzonej 3-lekowej z inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA: bosentan, macytentan lub ambrisentan).</p>	<p>Monoterapia EPO lub terapia dwulekowa, np. EPO+SIL.</p>	<p>Brak uwag.</p>
Komparatory	<p>Populacja PAH nowo zdiagnozowanych w IV FC-WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> EPO+SIL <p>Populacja PAH z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na dotychczasowe leczenie (pogorszenie do IV FC-WHO):</p> <ul style="list-style-type: none"> EPO+SIL; TRE+SIL^Δ. 	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym; Substancje inne niż wymienione; Inna droga podania TRE, np. inhalacje 	<p>W populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych nie uwzględniono schematu TRE+SIL, co opisano szerzej w rozdz. 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	1. Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • Wpływ leczenia na przeżycie; • Poprawa stanu sprawności (zmiana FC-WHO); • Poprawa wydolności wysiłkowej (6MWD); • Parametry hemodynamiczne; • Ocena jakości życia; • Ocena masy ciała; • Stężenie metabolitów EPO w osoczu 2. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Utrata pacjentów z badania; • Zgony (śmiertelność); • Zdarzenia niepożądane ogółem. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Brak uwag.
Typ badań	Badania analizujące zarówno skuteczność eksperymentalną jak i efektywność praktyczną ocenianej interwencji: <ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane RCT; • Badania non-RCT – prospektywne i retrospektywne; • Badania obserwacyjne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne; • Opisy przypadków; • Listy, komentarze. 	Brak uwag.
Inne kryteria – status publikacji	Badania opublikowane*** w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	Inne	Brak uwag.

* jeśli badanie obejmowało populację pacjentów z PAH o różnej etiologii, lecz IPAH, HPAH i CTD-PAH stanowiło >50% pacjentów, badanie zostało włączone; ** badanie zostało włączone jeśli uwzględniało min 8% pacjentów w IV FC-WHO/NYHA; *** dopuszczono możliwość włączenia abstraktów lub posterów konferencyjnych;

^ dopuszczono włączenie badań, których dodatkowo podawano terapię konwencjonalną (np. leki moczopędne, doustne leki przeciwzakrzepowe)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w

- MEDLINE (PubMed)
- EMBASE (Elsevier)
- The Cochrane Library
- Centre for Reviews and Dissemination.

Jako datę wyszukiwania podano 11 października 2017 r., a w ramach aktualizacji przeglądu wyszukiwanie przeprowadzono również 31.07.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz The Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.08.2017 r.

W wyniku własnego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących leczenie epoprostenolem w skojarzeniu z inhibitorem PDE-5 i antagonistą receptorów endoteliny (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z leczeniem epoprostenolem lub treprostynilem w terapii dwulekowej w skojarzeniu z sildenafilem, ani z żadnym innym lekiem stosowanym w PAH. Biorąc pod uwagę powyższe, nie było możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego.

Niniejsza analiza efektywności klinicznej przedstawiona została w postaci zestawienia wyników z odnalezionych badań dla ocenianego schematu oraz komparatora.

Do opracowania wnioskodawcy włączono:

EPO+PDE-5+ERA

- 2 badania obserwacyjne w populacji nieleczonych (*Bergot 2014, Sitbon 2014*);
- 1 badanie RCT (EPITOME-1 – *Chin 2014*) oraz 3 badania obserwacyjne w populacji wcześniej leczonych (*Conficoni 2012, Ogawa 2012, Bergot 2014*).

EPO+SIL

- 1 badanie RCT w populacji wcześniej leczonych (*PACES-1*);
- 1 badanie open-label extension do badania PACES (*PACES-2*).

TRE+SIL

- 1 badanie obserwacyjne (*Sripasart 2013*);
- 1 badanie RCT (*Simonneau 2002*) + 2 badania retrospektywne (*Oudiz 2004, Barst 2006*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Technologia wnioskowana w populacji dotychczas nieleczonej			
<p>Bergot 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals Ltd.</p>	<p>Typ badania: prospektywne badanie obserwacyjne (rejestr), wieloośrodkowe, podtyp IIIB</p> <p>Liczba ośrodków: 26 (Francja)</p> <p>Okres obserwacji: zbieranie danych 2006-2010 r.; mediana czasu trwania follow-up: 24 mies. [Q1-Q3: 12-37 mies.]</p> <p>Interwencja: epoprostenol i.v. stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z PDE-5i i/lub z ERA (terapia dwulekowa bądź trójlekowa)</p> <p>W badaniu analizowano następujące grupy pacjentów*:</p> <p>A. wcześniej nieleczeni B. leczeni wcześniej terapią swoistą dla PAH</p> <p>*w publikacji analizowano wyniki dot. monoterapii oraz leczenia skojarzonego EPO wyłącznie wśród pacjentów dotychczas nieleczonych, dla badanych leczonych wcześniej przedstawiono wyniki ogółem, bez rozróżnienia na otrzymane schematy w badaniu.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ≥ 18 lat z IHA-PAH otrzymujący EPO podczas okresu follow-up; • diagnoza PAH potwierdzona przez cewnikowanie prawego serca (RHC) ze wskazaniem mPAP ≥ 25 mm Hg i PAOP ≥ 15 mm Hg; • czas od diagnozy na podstawie RHC korespondował z włączeniem do rejestru nadciśnienia tętniczego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAH potwierdzone na podstawie echokardiografii w okresie dłuższym niż 1 rok przed włączeniem i w przypadku otrzymywania specyficznej terapii PAH przed włączeniem do badania. <p>Liczba pacjentów</p> <p>Grupa A: n=43</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia n=17 • Leczenie skojarzone n= 26 <ul style="list-style-type: none"> ◦ EPO+ERA n=16 ◦ EPO+PDE-5i n=1 ◦ EPO+PDE-5i+ERA n=9 <p>Grupa B: n=35</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie; • zgony; • transplantacje; • ocena stanu sprawności wg NYHA; • 6MWT; • parametry hemodynamiczne. <p>Nie zdefiniowano pierwszorzędnego punktu końcowego.</p>
<p>Sitbon 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals Ltd.</p>	<p>Typ badania: retrospektywne badanie obserwacyjne (rejestr), wieloośrodkowe, bez grupy kontrolnej, podtyp IVC</p> <p>Liczba ośrodków: bd.</p> <p>Okres obserwacji: zbieranie danych grudzień 2007- lipiec 2012 r.; średni czas obserwacji: 41,2 mies.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (18-65 lat) z IHA-PAH; • chorzy w klasie III/IV NYHA; • pacjenci z ciężkimi zaburzeniami; hemodynamicznymi: CI $< 2,0$ litr/min/m² i/lub średnim RAP > 20 mm Hg i/lub PVR ≥ 1000 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie; • zgony; • transplantacje; • ocena stanu sprawności wg NYHA; • 6MWT; • parametry

	(SD=13,3); mediana: 39,2 [13,7-69,4] Interwencja: EPO + BOS + SIL (terapia epoprostenolem i bosentanem rozpoczęła się jednocześnie, dołączenie sildenafilu nastąpiło 5. dnia). Dawkowanie: EPO: początkowa dawka wynosiła 1 ng/kg/min i była zwiększana co 12 h; 5 dnia gdy dawka osiągnęła 10 ng/kg/min, była dalej miareczkowana o 1 ng/kg/min co 2 tyg. do osiągnięcia maks. dawki 16 ng/kg/min w zależności od tolerancji pacjenta. BOS: 62,5 mg dwa razy dziennie; po 4 tyg. dawkę zwiększano do 125 mg dwa razy dziennie. SIL: 20 mg trzy razy dziennie	dyn/sek/cm ⁻¹ ; • brak wcześniejszego leczenia. Kryteria wyłączenia: • pacjenci z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej, wrodzoną wadą serca, w przebiegu infekcji wirusem HIV lub nadciśnieniem wrotnym; • pacjenci z innym niż grupa 1 tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Liczba pacjentów: n=19	hemodynamiczne; • profil bezpieczeństwa. Nie zdefiniowano pierwszorzędowego punktu końcowego.
Technologia wnioskowana w populacji osób wcześniej leczonych			
Ogawa 2014 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline, Actelion Pharmaceuticals Japan oraz Nippon Shinyaku	Typ badania: retrospektywne badanie obserwacyjne (rejestr), jednoośrodkowe, podtyp IVC Okres obserwacji: okres zbierania danych: październik 1998 – grudzień 2012 Interwencja: terapia swoista dla PAH, czyli analogi prostacykliny [^] , ERA, PDE-5i (jako monoterapia, leczenie dwu- lub trójlekowe), warfaryna i terapia tlenowa. [^] pacjenci otrzymywali epoprostenol (z wyjątkiem jednego, który przyjmował treprostynil)	Kryteria włączenia: • dorośli pacjenci (18-65 lat); • grupa I PAH wg WHO, czyli: IPAHA, HPAHA, CTD-PAHA, DT-PAHA Kryteria wyłączenia: bd. Liczba pacjentów: n=56 otrzymujący skojarzoną terapię trójlekową; n=22 (45%)	Punkty końcowe dla analizy przeżycia: • przeżycie; • zgony związane z chorobą. Pozostałe (dla okresu follow-up): • ocena stanu sprawności wg NYHA; • 6MWT; • parametry hemodynamiczne
EPO+SIL			
PACES-1 (Simonneau 2008) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer, Sandwich	Typ badania: prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z równoległą grupą kontrolną. Hipoteza: superiority Liczba ośrodków: 46 (w 11 krajach) Okres obserwacji: 16 tyg. Interwencja: <u>Epoprostenol</u> rozpoczęty przed randomizacją (3-181 ng/kg/min) z pierwotną maksymalizacją dawki (terapia rozpoczęta od dawki 2 ng/kg/min i zwiększana o 2 ng/kg/min co 15 minut aż do wystąpienia efektów niepożądanych)*. W badaniu w razie potrzeby (niewystarczająca odpowiedź) dawka mogła ulec zmianie na okres <14 dni o 10%. <u>Sildenafil</u> podawany w dawkach: 20 mg 3 razy/d – pierwsze 4 tyg. titracja do 40 mg 3 razy/d – 4 tyg – 8 tyg.; titracja do 80 mg 3 razy/d - 8 tyg do 16 tyg. <u>Placebo</u> z podwójnie maskowaną eskalacją dawki w tygodniach 4. i 8. Grupa badana: EPO + SIL Grupa kontrolna: EPO + placebo	Kryteria włączenia: • dorośli pacjenci od 18 lat (od 16 lat w USA); • chorzy ze zdiagnozowanym PAH (IPAHA, HPAHA, CTD-PAHA, DT-PAHA, co najmniej 5 lat po zabiegu na wrodzony przeciek sercowo-płucny); • chorzy w I-IV FC-WHO; • wcześniejsze leczenie epoprostenolem i.v. trwające przynajmniej 3 mies. ze stałą dawką (ustalona na co najmniej 4 tyg. przed randomizacją); • pisemna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia: • 6MWT < 100 m lub > 450 m; • Inne choroby niż PAH wpływające na 6MWT; • PAH inne niż wymienione w kryteriach włączenia; • Zmiana dawkowania epoprostenolu w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • Przyjmowanie BOS, azotanów	Pierwszorzędowy: • Zmiana w wydolności wysiłkowej (6MWT). Skuteczność: • Parametry hemodynamiczne; • Czas do wystąpienia pogorszenia klinicznego; • Zgony; • Przeszczep płuc; • Hospitalizacje z powodu PAH; • Zmiana dawkowania EPO >10% wskutek pogorszenia stanu; • Rozpoczęcie terapii BOS; • Ocena duszności w skali Borga po teście 6MWT; • HRQoL wg SF-36. Bezpieczeństwo: • Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie); • Przerwanie badania.

		<p>lub leków będących źródłem tlenu azotu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba sercowo-naczyniowa, retinopatia, POChP; • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; • Ciąża, karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=267 grupa kontrolna: n=133 (131 faktycznie otrzymało placebo) grupa badana: n=134</p>	<p><u>Inne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie się do leczenia
<p>PACES-2 (Simonneau 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<p>Typ badania: otwarte, przedłużenie badania PACES</p> <p>Liczba ośrodków: 45 (10 krajów)</p> <p>Interwencja: <u>Epoprostenol</u> podawany jak w PACES-1, ale dawka mogła być zmieniana w ocenie badacza w dowolnym czasie w trakcie badania.</p> <p><u>Sildenafil</u> podawany w dawkach: 20 mg 3 razy/d z titracją do 40 mg 3 razy/d, a następnie do 80 mg 3 razy/d zgodnie z tolerancją na lek; dawki podawane w odstępie co najmniej 6 h. Grupa badana: EPO + SIL</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosli, którzy ukończyli badanie PACES-1 oraz którzy wymagali zmiany dawkowania EPO z powodu pogorszenia stanu (czyli ukończyli 16-tyg. oceny i otrzymali co najmniej 4 tyg. leczenia w PACES-1); • Pisemna zgoda na udział. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Takie jak w PACES-1 <p>Liczba pacjentów: n=242</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wydolność wysiłkowa (6MWT); • Sprawność FC-WHO; • Przeżycie; • Zmiana dawkowania EPO; • Przeszczepy płuc; • Zgony. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie); • Przerwanie leczenia.
TRE + BSC			
<p>Simonneau 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park, Północna Karolina</p>	<p>Typ badania: Randomizowane badanie kliniczne (RCT) w schemacie grup równoległych (podtyp IIA)</p> <p>Liczba ośrodków: 40</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg.</p> <p>Interwencja: TRE podawany w dawce początkowej: 1,25 ng/kg/min. Podczas 12 tyg. badania dawkę zwiększano do maksymalnej dawki, przy której poprawiały się objawy PH przy jednoczesnym akceptowalnym profilu zdarzeń niepożądanych. Maksymalna dopuszczalna dawka w 12 tyg. wynosiła 22,5 ng/kg/min.</p> <p>BSC – analogicznie, jak w grupie kontrolnej</p> <p>Placebo podawane w analogiczny sposób jak dla ocenianej interwencji. BSC obejmowało doustne leki rozszerzające naczynia, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę.</p> <p>Grupa badana: TRE+BSC Grupa kontrolna: PL+BSC</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku od 8 do 75 lat; • pierwotne nadciśnienie płucne (IPAH) lub PAH związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) lub PAH związane z wrodzonym przeciekaniem systemowo-płucnym; • II-IV FC-NYHA; • znaczące nadciśnienie płucne zdefiniowane jako: średnie ciśnienie w tętnicy płucnej w spoczynku ≥ 25 mm Hg, średnie ciśnienie zaklinowania w tętniczkach płucnych ≤ 15 mm Hg oraz opór naczyniowy płucny powyżej 3 mm Hg/l/min.; • wykluczenie choroby zakrzepowo-zatorowej przy użyciu scyntygrafii perfuzyjnej i wentylacyjnej lub angiografii płuc; • Pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • znaczące mięszkowe zapalenie płuc wykazane za pomocą badań czynnościowych płuc lub wysokiej rozdzielczości CT; • nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym lub wirusem HIV; • niekontrolowany bezdech senny; • choroba lewej części serca w wywiadzie; • inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym, np. niedokrwistość sierpowata, schistosomatoza; • wydolność wysiłkowa na 	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT; <p><u>Podstawowe wzmacniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • ocena objawów PAH w 16-punktowej skali; • ocena duszności i zmęczenia (punkty w skali DFR, ang. dyspnea fatigue rating); • przeszczepy płuc • przerwanie badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena duszności w skali Borga (BDS, ang. Borg Dyspnea Score) • parametry hemodynamiczne sercowo-płucne • jakość życia (MLHFQ, ang. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) • profil bezpieczeństwa

		<p>początku badania poniżej 50 m lub powyżej 450 m w badaniu 6MWT;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie dodatkowo nowego rodzaju przewlekłej terapii nadciśnienia płucnego w czasie ostatniego miesiąca; • przerwanie przyjmowania jakiegokolwiek leku w ciągu ostatniego tygodnia (z wyjątkiem antykoagulantów); • przyjmowanie pochodnych prostaglandyny w czasie ostatnich 30 dni. <p>Liczba pacjentów: n=469 Gr. badana: n=233 Gr. kontrolna: n=236</p>	
--	--	---	--

Bd. – brak danych; **PAH** – tętnicze nadciśnienie płucne; **ERA** – antagoniści receptora endoteliny; **PDE-5** – fosfodiesteraza typu 5; **EPO** – epoprostenol; **IHA-PAH** – PAH idiopatyczne, dziedziczne lub związane ze stosowaniem leków anorektycznych; **mPAP** - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ; **PAOP** – ciśnienie w okluzji tętnicy płucnej; **RHC** – cewnikowanie prawego serca; **BOS** – bosentan; **SIL** – sildenafil; **RAP** – ciśnienie w prawym przedsionku; **PVR** – naczyniowy opór płucny

Ponadto, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badanie EPITOME-1 (Chin 2014) – wieloośrodkowe badanie randomizowane, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, bez zaślepienia; celem pracy było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri i Flolan;
- Oudiz 2004 – retrospektywna analiza subpopulacji z badania Simonneau 2002 (interwencje podawano w ten sam sposób i w tych samych dawkach); do badania włączano jedynie pacjentów z PAH związanych z chorobami tkanki łącznej; analizowanymi interwencjami były TRE+BSC oraz PL+BSC.
- Barst 2006 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne, którego celem była ocena skuteczności TRE w dłuższym okresie obserwacji (4 lata); włączano pacjentów z Simonneau 2002 i McLaughlin 2003 oraz nowo zdiagnozowanych;

Do analizy wnioskodawcy włączono również 2 publikacje dostępne wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego:

- Conficoni 2012 – celem badania była ocena skuteczności EPO w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA; badaną interwencję porównywano do EPO podawanego w monoterapii; do badania włączano zarówno pacjentów nie leczonych wcześniej i oni otrzymywali EPO w ramach monoterapii oraz leczonych uprzednio terapią dwulekową ERA+PDE-5i i do ich leczenia dodawano badaną substancję w związku z czym otrzymywali terapie trójlekową;
- Sriprasart 2012 – retrospektywne badanie dot. 21 pacjentów z kalifornijskiego rejestru leczonych TRE; większość z nich (90%) przyjmowała TRE w terapii skojarzonej z PDE-5i.

Do dotodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył:

- Barst 2007 – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było zbadanie częstości zakażeń krwi u pacjentów przyjmujących treprostinil (Remodulin) i epoprostenol (Flolan).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4-7 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4-7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 18. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych dot. ocenianej interwencji

Punkt końcowy	Definicja	
	Bergot 2014	Sitbon 2014
Analiza przeżycia	Wskaźnik przeżycia dla kolejnych lat (1, 3) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Pacjenci, którzy przeszli przeszczep płuc byli cenzorowani w dniu transplantacji. Dla pacjentów, którzy przeżyli data <i>cut-off</i> (31 lipiec 2011) była datą gdzie następowало cenzorowanie.	Wskaźniki przeżycia dla kolejnych lat (1,2,3) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Ocena obejmowała czas od diagnostyki cewnikowania prawostronnego serca (<1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia) do daty <i>cut-off</i> (31 lipiec 2013). Pacjenci, którzy przeszli przeszczep płuc byli cenzorowani w dniu transplantacji.
Zgony	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w czasie pierwszych 3 miesięcy badania oraz w czasie okresu <i>follow-up</i> .	-

Przeszczepy	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc w czasie pierwszych 3 miesięcy badania oraz w czasie okresu <i>follow-up</i> .	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep płuc w trakcie trwania leczenia.
Stan sprawności wg klasyfikacji NYHA	Czynnościowa klasyfikacja PH wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego uwzględniająca zaawansowanie objawów i aktywność fizyczną: <ul style="list-style-type: none"> • klasa I – bez ograniczenia aktywności fizycznej; zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego uczucia duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego; • klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, bez dolegliwości w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna wywołuje (nieproporcjonalne) uczucie duszności lub zmęczenia, bóle w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy; • klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej; bez dolegliwości w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy; • klasa IV – niemożność wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu; objawy niewydolności prawej komory serca, duszność i/lub uczucie zmęczenia w spoczynku, po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta. Wzrost klasy (od I do IV) odwrotnie proporcjonalny do stanu sprawności chorego.	
6MWT	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. Ocena po 3 miesiącach. Średnia zmiana względem wartości wyjściowych (SD)	6MWT polega na zmierzeniu dystansu, który chory jest w stanie pokonać w ciągu 6 minut. W badaniu <i>Sitbon 2014</i> ocena końcowa, uwzględniająca cewnikowanie prawego serca, była przeprowadzana po 32,3 miesiącach (SD=19,4; zakres: 8,5-73,3). Średnia wartość końcowa (SD)
	Im dłuższy dystans pokonany przez chorego, tym skuteczniejsze leczenie.	
Parametry hemodynamiczne	Parametry hemodynamiczne oceniano po 4 miesiącach. Średnia zmiana (SD)	Parametry hemodynamiczne mierzone przez cewnikowanie prawostronne serca na wyjściu, w 4 miesiącu oraz podczas ostatniej wizyty okresu <i>follow-up</i> . W badaniu <i>Sitbon 2014</i> ocena końcowa, uwzględniająca cewnikowanie prawego serca, była przeprowadzana po 32,3 miesiącach (SD=19,4; zakres: 8,5-73,3). Średnia wartość końcowa (SD)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	EPITOME-1	PACES-1	Simonneau 2002
Losowy przydział do grup	Niskie	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Nieznane
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Wysokie	Niskie	Nieznane
Zaślepienie oceny wyników badania	Wysokie	Niskie	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie	Niskie	Niskie

Sitbon 2014 – wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, zostało ocenione na 6/8 punktów w skali NICE (brak punktów ze względu na retrospektywny charakter badania oraz za brak analizy wyników w warstwach);

Ogawa 2014 - badanie obserwacyjne, zostało ocenione na 6/8 punktów w skali NICE (brak punktów ze względu na retrospektywny charakter badania oraz realizowanie go w jednym ośrodku);

PACES-2 – przedłużenie badania PACES, badanie zostało ocenione na 5/8 punktów w skali NICE (punktów nie przyznano za brak hipotezy, definicji punktów końcowych oraz niekonsekwentną rekrutację);

Barst 2006 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne, zostało ocenione na 5/8 punktów w skali NICE (punktów nie przyznano za brak hipotezy, niekonsekwentną rekrutację oraz retrospektywny charakter badania).

Bergot 2014 – prospektywne badanie obserwacyjne, zostało ocenione w skali NOS na 9/9 punktów.

Oudiz 2004 – retrospektywna analiza subpopulacji, została oceniona w skali NOS na 9/9 punktów.

EPITOME-1 – wieloośrodkowe badanie RCT, zostało ocenione na 3/5 punktów w skali Jadad (punktu nie przyznano za brak podwójnego zaślepienia oraz brak opisu zaślepienia).

Simonneau 2002 – badanie RCT, zostało ocenione na 4/5 punktów w skali Jadad (odjęto punkt za brak opisu metody zaślepienia).

PACES-1 – podwójnie zaślepienie badanie RCT, zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy s. 128-129):

- „badanie Ogawa 2014 było badaniem przeprowadzonym wyłącznie na populacji azjatyckiej, autorzy dodają, że stosowanie w krajach azjatyckich EPO jest stosowany zwykle w wysokich dawkach i w długim okresie czasu, co mogło skutkować uzyskaniem lepszych wyników odnośnie przeżycia;
- w badaniu Bergot 2014 w przypadku populacji pacjentów wcześniej nieleczonych terapię trójlekową otrzymywało 9 na 26 pacjentów (35%), natomiast w przypadku populacji wcześniej leczonych terapię trójlekową otrzymywało 2 na 35 pacjentów (6%);
- badanie Conficoni 2012 dostępne było jedynie w postaci abstraktu;
- w badaniu EPITOME-1 50% chorych otrzymywało terapię skojarzoną;
- poza abstraktem Spiraprasart 2013 do badania, w którym oceniano interwencję TRE+SIL, pozostałe badania włączone dla tego komparatora były ograniczone pod względem stosowanej interwencji: stosowano TRE+BSC, gdzie BSC mogła stanowić doustne leki rozszerzające naczynia, doustne leki przeciwzakrzepowe, leki moczopędne i/lub digoksynę; w badaniu Barst 2006 3% pacjentów stosowało TRE+SIL;
- do grupy TRE+BSC w badaniu Simonneau 2002 włączono 25% pacjentów z CHD-PAH, których docelowa populacja nie obejmuje; w badaniu Barst 2006 – 33% PAH o innej etiologii niż wnioskowana;
- kryteria wiekowe włączenia pacjentów do badań Simonneau 2002, Oudiz 2004 i Barst 2006 były nieznacznie poszerzone – obejmowały pacjentów w wieku od 8 do 75 lat, przy czym analizowana populacja dotyczy pacjentów dorosłych;
- niewielki odsetek pacjentów będących w IV FC-WHO/NYHA: w grupie TRE+BSC wynosił 8% w badaniu Simonneau 2002, 22% w badaniu Oudiz 2004 i 9% w badaniu Barst 2006; w grupie EPO+SIL wynosił 8% w badaniach PACES-1 i PACES-2;
- 51% pacjentów włączonych do badania retrospektywnego Barst 2006 stanowili nowo zdiagnozowani pacjenci;
- W badaniach PACES-1 i PACES-2 wyniki przedstawiono w subpopulacji nieco zbliżonej do analizowanej z wynikiem dystansu w 6MWT na wyjściu <325 m, a więc zgodnie z wytycznymi ESC zawierającej pacjentów z IV FC-WHO/NYHA u których ten parametr wynosi <150 m”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

EPO+PDE-5i+ERA

- Mała liczebność populacji w badaniach;
- Zidentyfikowano nieścisłość w opisie badania Ogawa 2014: tab. 16 w AKL wnioskodawcy zawiera informację, że w niniejszym badaniu terapię skojarzoną otrzymywało 75% pacjentów, jednakże z samej publikacji wynika, iż taki odsetek przyjmował zarówno terapię dwu- jak i trójlekową; natomiast wnioskowaną interwencję, tj. EPO+PDE-5i+ERA otrzymywało 22 badanych (~40%);
- Celem Ogawa 2014 była ogólna analiza przeżycia japońskich pacjentów z IPAH i HPAH niezależnie od otrzymywanego leczenia, autorzy nie przedstawili wyników pod względem otrzymywanej terapii;
- Celem badania EPITOME-1 była porównanie produktów Veletri i Flolan, cytując autorów publikacji Chin 2014 „Celem badania było opisowe porównanie bezpieczeństwa, metabolitów i zestawienie wyników klinicznych z leczenia epoprostenolem AM i epoprostenolu GM u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.(...) Ze względu na małą liczebność próby i ograniczony czas trwania tego badania, wyniki te nie są przeznaczone do samodzielnego ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności epoprostenolu AM w PAH, (...) Mała wielkość próby wyklucza formalną analizę skuteczności”. W badaniu Chin 2014 odstąpiono od określania istotności statystycznej różnic pomiędzy badanymi grupami ze względu na niewielką liczbę chorych uczestniczących w badaniu. Ograniczeniem wiarygodności badania jest również krótki okres czasu trwania obserwacji pacjentów (28 dni leczenia i 30 dni obserwacji) oraz rozbieżności w charakterystyce pacjentów;
- Autorzy badania Sitbon 2014 wskazują, iż ze względu na małą liczbę pacjentów oraz brak randomizowanej próby wyniki nie mogą być bezpośrednio porównywane z monoterapią

epoprostenolem lub z sekwencyjną terapią dwulekową z zastosowaniem epoprostenolu z sildenafilem lub epoprostenolu z bosentanem;

- Autorzy badania Bergot 2014 nie podali informacji na temat istotności statystycznej otrzymanych wyników w grupie nieleczonych wcześniej, co znacznie ogranicza wiarygodność danych;
- Znaczne różnice w zakresie wielkości populacji pacjentów w zaawansowanym stadium PAH (tj. IV FC-WHO) w poszczególnych badaniach, np. Bergot 2014 – 54%, Ogawa 2014 – 26% po stronie interwencji trójlekowej, natomiast w badaniach dotyczących komparatorów: PACES – 7,5%, Barst 2006 – 9%;
- Różne okresy obserwacji względem badań dotyczących komparatorów;
- Różne sposoby raportowania punktów końcowych (wartość początkowa i wartość końcowa vs wartość początkowa i średnia zmiana względem niej).

TRE+BSC

- Nie odnaleziono badań dotyczących jednego z komparatorów, tj. TRE+SIL;
- W badaniach Simonneau 2002 i Oudiz 2004 pacjenci oprócz TRE mogli otrzymywać terapie standardową, brak informacji ilu bądź jaki odsetek otrzymywał jaki rodzaj terapii standardowej;
- Zgodnie z treścią publikacji Barst 2006, w trakcie badania bosentan został włączony do terapii TRE u 12% pacjentów a sildenafil u 3%;
- Badanie Oudiz 2004 obejmowało wyłącznie subpopulację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym związanym z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD);
- Jedynie w publikacji Sriprasart 19 na 21 badanych (~90%) otrzymywało TRE+PDE-5i natomiast jest to publikacja dostępna wyłącznie w postaci abstraktu, brak informacji na temat metodyki badania, kryteriów włączenia/wyłączenia, czy charakterystyki pacjentów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy s. 127):

- „brak badań head to head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Veletri stosowanego dożylnie w terapii trójlekowej, w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5i (np. SIL) i ERA (bosentan lub ambrisentan lub macytentan) z epoprostenolem stosowanym dożylnie w terapii dwulekowej z sildenafilem, ani z treprostynilem podawanym dożylnie lub podskórnym w terapii skojarzonej z SIL;
- Brak zidentyfikowania jakichkolwiek badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z inną opcją terapeutyczną, która mogłaby stanowić odpowiedni komparator pośredni, uniemożliwiło również przeprowadzenie porównania pośredniego EPO+PDE-5i+ERA z komparatorami;
- Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostały (...) zestawione z wynikami efektywności wybranych komparatorów dla zbieżnych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji;
- (...) Autorzy raportu, z uwagi na charakter jednostki chorobowej (...) włączyli publikacje dostępne również jako nierandomizowane badanie prospektywne i retrospektywne, a także doniesienia konferencyjne – choć wartość dowodowa danych pochodzących z takich źródeł jest z definicji niższa”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Komentarz Agencji:

W ramach niniejszej AWA zdecydowano się wyłączyć z analizy następujące badania:

- *EPITOME-1* – w zakresie analizy skuteczności, ze względu na znaczne ograniczenia badania przywołane przez samych autorów publikacji (*patrz. rozdz. 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie*

systematycznym wnioskodawcy); badanie wraz z wynikami było szczegółowo opisywane w AWA 231/2014; w związku z ograniczoną liczbą danych w zakresie bezpieczeństwa epoprostenolu włączono jedynie wyniki dotyczące tego aspektu i zostały one przedstawione w rozdz. 4.2.1.2. *Wyniki analizy bezpieczeństwa.*

Analizując wyniki zestawione w niniejszym rozdziale należy mieć na uwadze ograniczenia badań włączonych do analizy, szczególnie w zakresie odsetka osób w IV FC-WHO oraz liczby pacjentów otrzymujących terapię trójlekową (patrz rozdz. 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.*)

Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego EPO+SIL w populacji osób nowo zdiagnozowanych. Wobec braku możliwości porównania z komparatorem, wyniki dla tej populacji zostaną przedstawione tylko dla interwencji trójlekowej, tj. EPO+PDE-5i+ERA.

❖ Całkowite przeżycie

Wskaźniki przeżycia dla ocenianej terapii w okresie 1 roku oraz 3 lat wynoszą odpowiednio 92% i 88% w badaniu *Bergot 2014*. Natomiast zgodnie z publikacją *Sitbon 2014* wszyscy pacjenci przeżyli w analizowanych okresach obserwacji.

○ 1-roczone

Tabela 20. Wskaźnik rocznego przeżycia u pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących ocenianą interwencję

Interwencja	Badanie	N	Wsk. przeżycia (95% CI)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	Bd.	92% (82;100)
	Sitbon 2014	19	100% (bd)

○ 3-letnie

Tabela 21. Wskaźnik 3-letniego przeżycia u pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących ocenianą interwencję

Interwencja	Badanie	N	Wsk. przeżycia (95% CI)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	Bd.	88% (75;100)
	Sitbon 2014	19	100% (bd)

❖ Zgony

W badaniu *Bergot 2014* zgon odnotowano u 4 pacjentów, 2 z nich zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Natomiast w badaniu *Sitbon 2014* nie odnotowano żadnego zgonu.

Tabela 22. Odsetek zgonów u pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących ocenianą interwencję

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	3 mies.	26	2 (7,7)
		Okres leczenia ogółem	26	4 (15,4)*
	Sitbon 2014	3 lata	19	0 (0)

*obliczono na podstawie dostępnych danych

❖ Transplantacje płuc

W badaniu *Bergot 2014* w trakcie trwania leczenia 4 pacjentów przeszło przeszczep płuc, w tym 1 w czasie pierwszych 3 miesięcy. Natomiast wg autorów *Sitbon 2014* na wejściu do badania 1 osoba została poddana transplantacji płuc.

Tabela 23. Odsetek przeszczepów płuc u pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących ocenianą interwencję

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	3 mies.	26	1 (3,8)*

		W trakcie leczenia ogółem	26	4 (15,4)*
	Sitbon 2014	W trakcie trwania leczenia	19	1 (5,3)*

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

❖ Klasa czynnościowa wg klasyfikacji NYHA

U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną w badaniu *Bergot 2014* nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej NYHA: na początku okresu obserwacji badani byli w III i IV klasie czynnościowej, natomiast po 3 miesiącach żaden z chorych nie znajdował się w IV FC-WHO, 2 (9%) było w III klasie FC, a 56% przeszło do II FC-WHO. Również w badaniu *Sitbon 2014* zaobserwowano poprawę klasy czynnościowej: po 4 mies. leczenia większość badanych znalazła się w II FC.

Tabela 24. Zmiana klasy czynnościowej u pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących ocenianą interwencję

Interwencja	Badanie	Okres leczenia	N	NYHA FC, n (%)				p
				I	II	III	IV	
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	Wartość początkowa	23	-	0	11* (48)	12* (52)	bd.
		Zmiana po 3 mies.	23	8* (35)	12* (56)	2* (9)	0	bd.
	Sitbon 2014	Wartość początkowa	18	0	0	8 (44,4)	10 (55,6)	<0,01
		Po 4 mies.	18	1 (5,6)	16 (88,9)	1 (5,6)	0	<0,01
		Po follow-up (32 mies.)	18	4 (22,2)	14 (77,8)	0	0	<0,01

*obliczono na podstawie dostępnych danych

❖ 6MWT

Zarówno w badaniu *Bergot 2014* jaki i *Sitbon 2014* zaobserwowano poprawę wydolności wysiłkowej mierzonej w teście 6MWT. W pierwszym z nich średni dystans uległ poprawie o 156 m. Natomiast w drugim z badań odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowej w porównaniu do wartości po 4 miesiącach i okresie follow-up ($p < 0,01$): 227 m vs 463 m vs 514 m.

Tabela 25. 6MWT u pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących ocenianą interwencję

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	N	Wartość wyjściowa [m], Średnia (SD)	Wartość końcowa [m], Średnia (SD)	Zmiana względem wartości początkowej, Średnia (SD)	p
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	3	19	284 (152)	-	+156 (123)	bd.
	Sitbon 2014	4	18 [^]	227 (171)	463 (94)	-	<0,01
		Follow up 32 (19)*			514 (105)	-	<0,01

*średnia (SD); [^] 1 z 19 pacjentów w 3 mies. badania pomyślnie został poddany przeszczepowi płuc

❖ Parametry hemodynamiczne

W obu badaniach dotyczących terapii trójlekowej zaobserwowano poprawę analizowanych parametrów hemodynamicznych, zwłaszcza w zakresie ciśnienia w prawym przedsionku, ciśnienia w tętnicy płucnej, wskaźnika sercowego oraz naczyniowego oporu płucnego. Wszystkie przedstawione w niniejszej tabeli wyniki z badania *Sitbon 2014* były istotne statystycznie ($p < 0,01$). Autorzy badania *Bergot 2014* nie zawarli informacji na temat istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Tabela 26. Ocena parametrów hemodynamicznych u pacjentów wcześniej nieleczonych otrzymujących ocenianą interwencję

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	N	Wartość wyjściowa, Średnia (SD)	Wartość końcowa, Średnia (SD)	Zmiana względem wartości początkowej, Średnia (SD)	p
RAP [mm Hg]							
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	4	19	11,4 (5,0)	-	-4,0 (5,4)	bd.
	Sitbon 2014	4	18 [^]	11,9 (5,2)	4,9 (4,9)	-	<0,01
		Follow-up	18 [^]		5,2 (3,5)	-	<0,01

mPAP [mm Hg]							
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	4	22	62,5 (14)	-	-9,2 (13,9)	bd.
	Sitbon 2014	4	18 [^]	65,8 (13,7)	45,7 (14,0)	-	<0,01
		Follow-up	18 [^]		44,4 (13,4)	-	<0,01
CI [litr/min/m ²]							
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	4	21	1,7 (0,3)	-	+1,5 (0,7)	bd.
	Sitbon 2014	4	18 [^]	1,66 (0,35)	3,49 (0,69)	-	<0,01
		Follow-up	18 [^]		3,64 (0,65)	-	<0,01
PVR [dyna/sek/cm ⁻⁵]							
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	4	19	1470 (554)	-	-822 (482)	bd.
	Sitbon 2014	4	18 [^]	1718 (627)	564 (260)	-	<0,01
		Follow-up	18 [^]		492 (209)	-	<0,01
Wysycenie krwi żyłnej tlenem [%]							
EPO+PDE-5i+ERA	Sitbon 2014	4	18 [^]	51,0 (8,5)	69,7 (5,2)	-	<0,01
		Follow-up	18 [^]		72,2 (4,0)	-	<0,01

[^] 1 z 19 pacjentów w 3 mies. badania pomyślnie został poddany przeszczepowi płuc; **RAP** – ciśnienie w prawym przedsionku; **mPAP** – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; **CI** – wskaźnik sercowy; **PVR** – naczyniowy opór płucny.

Populacja pacjentów wcześniej leczonych

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa wyniki dla ocenianego schematu terapeutycznego (EPO+PDE-5i+ERA) zestawiono z wynikami badań dla komparatorów (EPO+SIL, TRE+BSC). Zestawienie wyników zaprezentowano wyłącznie dla tych punktów końcowych, które raportowano w zbliżonych okresach obserwacji. Szczegółowe wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy znajdują się w AKL Wnioskodawcy.

❖ Całkowite przeżycie

Najwyższe wskaźniki całkowitego przeżycia można zaobserwować w badaniu *Ogawa 2014*, które dotyczyło ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA) i wskaźniki te wynosiły 98%, 96% i 96% odpowiednio dla 1 roku, 2 i 3 lat. Były one wyższe w porównaniu do komparatorów: EPO+SIL oraz TRE+BSC, dla których całkowite przeżycie wynosiło odpowiednio 92%, 81%, 74% oraz 71%, 62% i 52%. Jednakże w drugim badaniu dotyczącym terapii 3-lekowej *Bergot 2014* odnotowano niższe wskaźniki i wynosiły one 76%, 58% oraz 53% dla 1 roku, 2 lat i 3 lat.

○ 1-roczone

Tabela 27. Wskaźnik rocznego przeżycia u pacjentów wcześniej leczonych

Interwencja	Badanie	n	Wskaźnik przeżycia (95% CI)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	24	76% (bd)
	Ogawa 2014	54	98% (bd)
EPO+SIL	PACES-2	134	92% (bd)
TRE+BSC	Barst 2006	38	71% (58;81)

○ 2-letnie

Tabela 28. Wskaźnik 2-letniego przeżycia u pacjentów wcześniej leczonych

Interwencja	Badanie	n	Wskaźnik przeżycia (95% CI)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	14	58% (bd)
	Ogawa 2014	50	96% (bd)
EPO+SIL	PACES-2	134	81% (bd)
TRE+BSC	Barst 2006	23	62% (48;73)

- **3-letnie**

Tabela 29. Wskaźnik 3-letniego przeżycia u pacjentów wcześniej leczonych

Interwencja	Badanie	n	Wskaźnik przeżycia (95% CI)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	3	53% (bd)
	Ogawa 2014	42	96% (bd)
EPO+SIL	PACES-2	134	74% (bd)
TRE+BSC	Barst 2006	38	52% (36;66)

- ❖ **Zgony**

W krótkim okresie obserwacji najwyższy odsetek zgonów odnotowano u badanych otrzymujących terapię trójlekową: 8,6% w badaniu *Bergot 2014* oraz 5% w *Conficoni 2012* (odpowiednio w czasie 12 i 24 tygodni). W badaniu PACES-1 w ciągu 16 tygodni nie odnotowano zgonów u pacjentów stosujących EPO+SIL. Natomiast u stosujących TRE+BSC zaobserwowano 3,9% oraz 2,4% zgonów odpowiednio w badaniu *Simonneau 2002* i *Oudiz 2004* w okresie 12 tygodni.

W dłuższym okresie obserwacji, tj. 12-36 miesięcy zaobserwowano 40% zgonów wśród pacjentów stosujących ocenianą interwencję. Natomiast wśród badanych stosujących EPO+SIL odnotowano 24% zgonów a dla TRE+BSC odsetek ten wyniósł 14,3%.

- **Krótszy okres obserwacji**

Tabela 30. Odsetek zgonów u pacjentów wcześniej leczonych w krótszym okresie obserwacji

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	N	n (%)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	12	35	3 (8,6)
	Conficoni 2012	24	40	2 (5)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	0 (0)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	9 (3,9)
	Oudiz 2004	12	41	1 (2,4)

- **Dłuższy okres obserwacji**

Tabela 31. Odsetek zgonów u pacjentów wcześniej leczonych w dłuższym okresie obserwacji

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	20 miesięcy	35	14 (40)
EPO+SIL	PACES-2	3 lata	265	64 (24)
TRE+BSC	Sriprasart 2013	12 miesięcy	21	3 (14,3)

- ❖ **Transplantacje płuc**

W krótszym okresie obserwacji 1 pacjent w grupie leczonych terapią trójlekową został poddany przeszczepowi płuc. Nie odnotowano żadnych transplantacji po stronie komparatorów. W dłuższym okresie obserwacji odnotowano większy odsetek transplantacji płuc po stronie ocenianej interwencji trójlekowej (~11%) względem terapii dwulekowej EPO+SIL (2,6%).

- **Krótszy okres obserwacji**

Tabela 32. Odsetek przeszczepów płuc u pacjentów wcześniej leczonych w krótszym okresie obserwacji

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	N	n (%)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	12	35	1 (2,9)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	0 (0)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	0 (0)

o **Dłuższy okres obserwacji**

Tabela 33. Odsetek przeszczepów płuc u pacjentów wcześniej leczonych w dłuższym okresie obserwacji

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji	N	n (%)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	20 mies.	35	4 (11,4)
EPO+SIL	PACES-2	3 lata	265	7 (2,6)

❖ **Klasa czynnościowa wg klasyfikacji NYHA**

W ramach analizy Analitycy zdecydowali się zestawzić wyniki dotyczące zmiany klasy FC-WHO/NYHA u badanych wcześniej leczonych mimo rozbieżności w sposobie raportowania danych dla tego punktu końcowego (wnioskodawca nie przedstawił takiego zestawienia dla tej populacji a jedynie oddzielne wyniki dla każdego z badań).

Odnotowano istotną statystycznie poprawę klasy czynnościowej NYHA po stronie ocenianej interwencji: na koniec okresu obserwacji większość badanych znajdowała się w II i III FC. Natomiast w próbie oceniającej EPO+SIL (PACES-2) największy odsetek pacjentów pozostał w wyjściowej FC-WHO. Z kolei w badaniu *Sripasart 2013* poprawę o co najmniej 1 klasę zaobserwowano u 59% pacjentów.

Tabela 34. Zmiana klasy czynnościowej u pacjentów wcześniej leczonych

Interwencja	Badanie	Okres leczenia	N	NYHA FC, n (%)				p
				I	II	III	IV	
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	Wartość początkowa	25	-	3 (12)	14 (56)	8 (32)	<0,001
		Zmiana po 4 mies.	25	1 (4)	10 (40)	14 (56)	0	<0,001
	Ogawa 2014 [^]	Wartość początkowa	56	0	1 (2)	38 (68)	17 (30)	<0,01
		Wartość po okresie follow-up*	56	0	38 (68)	15 (27)	3 (5)	<0,01
Interwencja	Badanie	Okres leczenia	N	Poprawa o 2 klasy	Poprawa o 1 klasę	Brak zmiany	Pogorszenie o 1 klasę	p
EPO+SIL	PACES-2**	1 rok	85	0	10 (12)	37 (44)	2 (2)	Bd.
		2 lata	85	0	6 (7)	31 (36)	1 (1)	Bd.
		3 lata	85	0	5 (6)	17 (20)	2 (2)	Bd.
Interwencja	Badanie	Okres leczenia	N	Poprawa o co najmniej 1 klasę				p
TRE+BSC	Sripasart 2013	1 rok	17	10 (59%)				Bd.

[^] dane z publikacji (nie zostały przedstawione dla tego punktu końcowego w AKL Wnioskodawcy); * okres follow-up 3.7±2.8 lat (średnia ± SD); **przedstawiono wyniki dla pacjentów z wyjściowym 6MWT <325 m;

❖ **6MWT**

W zakresie sprawności wysiłkowej mierzonej za pomocą dystansu przebytego w teście 6MWT, największą poprawę odnotowano po stronie interwencji trójlekowej: w badaniu *Bergot 2014* poprawa średnio o 156 m, natomiast w badaniu *Conficoni 2012* średnia wartość początkowa wynosiła 361 m a końcowa 465 m. Dla porównania po stronie komparatorów poprawa wyniosła 14 m w grupie EPO+SIL oraz 10 m i 24 m dla TRE+BSC (odpowiednio w badaniu *Simonneau 2002* i *Oudiz 2004*).

Tabela 35. 6MWT u pacjentów wcześniej leczonych

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	N	Wartość wyjściowa [m], Średnia (SD)	Wartość końcowa[m], Średnia (SD)	Zmiana względem wartości początkowej, Średnia (SD)
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	16	19	298 (210)	-	+41 (75)
	Conficoni 2012	24	38	361 (134)	465 (100)	-
EPO+SIL	PACES-1	16	133	350,5 [338,7;362,4]	-	29,8 (18,5;41,2)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	326 (5)*	-	+10 (-24;47)
	Oudiz 2004	12	37	280 (13)	305 (12)	24 (12)

* SE (błąd standardowy)

❖ Parametry hemodynamiczne

W przypadku analizy parametrów hemodynamicznych zbliżone wartości pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami obserwowano dla ciśnienia w prawym przedsionku oraz średniego ciśnienia w tętnicy płucnej.

Tabela 36. Ocena parametrów hemodynamicznych u pacjentów wcześniej leczonych

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	N	Wartość wyjściowa, Średnia (SD)	Wartość końcowa, Średnia (SD)	Zmiana względem wartości początkowej, Średnia (SD)
RAP [mm Hg]						
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	16	18	10,7 (3,7)	-	-0,2 (4,0)
EPO+SIL	PACES-1	16	35	9,5 (7,5;11,6) [^]	-	-0,4 (-2,0;1,2)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	10 (0,4)*	-	-0,5 (0,4)
	Oudiz 2004	12	37	12 (1)*	9 (1)*	-2 (1)*
mPAP [mm Hg]						
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	16	20	53,1 (7,4)	-	-2,3 (6,0)
	Conficoni 2012	24	38	65 (17)	61 (14)	-
EPO+SIL	PACES-1	16	35	47,6 (44,6;50,5) [^]	-	-0,1 (-2,4;2,2)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	62 (1)*	-	-2,3 (0,5)
	Oudiz 2004	12	37	52 (2)*	49 (2)*	-3 (1)*
CI [litr/min/m²]						
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	16	20	1,9 (0,7)	-	+0,5 (0,7)
	Conficoni 2012	24	38	2,2 (0,4)	3,0 (0,6)	-
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	2,4 (0,1)*	-	0,12 (0,04)*
	Oudiz 2004	12	37	2,1 (0,1)*	2,3 (0,1)*	0,2 (0,1)*
PVR [dyna/sek/cm⁻⁵]						
EPO+PDE-5i+ERA	Bergot 2014	16	20	1064 (422)	-	-299 (461)
	Conficoni 2012	24	38	15,6 (5,7)**	10,3 (3,4)**	-
EPO+SIL	PACES-1	16	26	794,6 (672,5; 916,7) ^{^^}	-	-149,2 (-255,3; -43,1) ^{^^}
Wysycenie krwi żyłnej tlenem [%]						
EPO+PDE-5i+ERA	Conficoni 2012	24	38	57 (8)	63 (11)	-
EPO+SIL	PACES-1	16	32	62,6 (58,8; 66,4) ^{^^}	-	1,1 (-2,0; 4,2)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	62 (1)*	-	2,0 (0,8)*
	Oudiz 2004	12	37	61 (2)*	61 (2)*	0 (2)*

* SE (błąd standardowy); [^] 95%CI; ^{^^} mediana (zakres); ** w jednostkach Wooda; **RAP** – ciśnienie w prawym przedsionku; **mPAP** – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; **CI** – wskaźnik sercowy; **PVR** – naczyniowy opór płucny.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej analizie zdecydowano się nie przedstawiać wyników badania *Barst 2007*, ponieważ dotyczyło ono leku Flolan (epoprostenol). Wyniki tego badania znajdują się w rozdz. 9.5.1. AKL Wnioskodawcy.

❖ Na podstawie włączonych badań

Populacja nowo zdiagnozowanych

W badaniu *Sitbon 2014* większość zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii zawierającej epoprostenol (ból szczęki, ból głowy, biegunka lub uderzenia gorąca). U 2 badanych odnotowano wystąpienie bezobjawowego podwyższenia enzymów wątrobowych (więcej niż 8 razy powyżej górnej granicy normy), które skutkowało koniecznością przerwania podawania bosentanu po 11,5 i 31,5 miesiącach przyjmowania terapii

trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA). Nie stwierdzono u nich pogorszenia parametrów klinicznych i hemodynamicznych po 32 oraz 17,5 miesiącach okresu follow-up.

Autorzy badania *Bergot 2014* nie przedstawili informacji dotyczącej częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Populacja wcześniej leczonych

Analizując poniższe zestawienie zdarzeń niepożądanych można zaobserwować większą częstość ich występowania u pacjentów stosujących ocenianą interwencję trójlekową w porównaniu z komparatorami, dotyczy to wszystkich przedstawionych niżej zdarzeń z wyjątkiem bólów kończyn. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 25% pacjentów otrzymujących terapię trójlekową, a u badanych przyjmujących EPO+SIL częstość ta wynosiła 2,2%. Duże różnice pomiędzy odsetkami zdarzeń niepożądanych między badaniami dla terapii trójlekowej a komparatorami mogą wynikać z liczebności próby bądź początkowego stanu pacjentów (np. w badaniu EPITOME-1 średni dystans pokonywany w 6MWT wynosił 306 m, a w PACES-1 348.9 m, w związku z czym pacjenci w pierwszym z badań byli w gorszym stanie).

Tabela 37. Ocena bezpieczeństwa u pacjentów wcześniej leczonych (terapia trójlekowa vs terapia dwulekowa)

Interwencja	Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	N	n (%)
ciężkie zdarzenia niepożądane				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	5 (25)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	3 (2,2)
ból szczęki				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	15 (75)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	14 (10)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	31 (13)
nudności				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	10 (50)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	52 (22)
ból głowy				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	13 (65)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	76 (57)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	64 (27)
biegunka				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	6 (30)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	34 (25)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	58 (25)
uderzenie gorąca				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	9 (45)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	26 (19)
wymioty				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	3 (15)
TRE+BSC	Simonneau 2002	12	233	12 (5)
bóle kończyn				
EPO+PDE-5i+ERA	EPITOME-1	8	20	3 (15)
EPO+SIL	PACES-1	16	134	34 (25)

❖ Na postawie FDA

➤ Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie terapii dawką początkową epoprostenolu lub podczas zwiększania dawki leku

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę leku (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) należały: nudności, wymioty, bóle głowy, niedociśnienie, zaczerwienienie skóry, ból w klatce piersiowej, niepokój, zawroty głowy, bradykardia, duszność, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz tachykardia.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane występujące na początkowym etapie leczenia epoprostenolem

Zdarzenie niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów	Częstość występowania [%], N=391
Uderzenie gorąca	58
Ból głowy	49
Nudności/wymioty	32
Niedociśnienie	16
Niepokój, nerwowość, pobudzenie	11
Ból w klatce piersiowej	11
Zawroty głowy	8
Bradykardia	5
Ból brzucha	5
Ból mięśniowo-szkieletowy	3
Duszność	2
Ból pleców	2
Nadmierne pocenie się	1
Niestrawność	1
Hipestezja/ parestezje	1
Tachykardia	1

➤ **Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania leku**

W celu odróżnienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem od zdarzeń niepożądanych dotyczących choroby podstawowej w poniższej tabeli zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które występowały w kontrolowanych badaniach klinicznych o co najmniej 10% częściej u pacjentów przyjmujących epoprostenol w porównaniu do terapii konwencjonalnej (BSC) u pacjentów z IPAH lub HPAH.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas długotrwałego podawania epoprostenolu

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania [%]	
		EPO, N=52	BSC, N=54
Zaburzenia ogólne	Dreszcze/gorączka/posocznica/objawy grypopodobne	25	11
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Tachykardia	35	24
	Uderzenia gorąca	42	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Biegunka	37	6
	Nudności/wymioty	67	48
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Ból szczęki	54	0
	Bóle mięśni	44	31
	Niespecyficzny ból mięśniowo-szkieletowy	35	15
Zaburzenia układu nerwowego	Niepokój/nerwowość/drzenia	21	9
	Zawroty głowy	83	70
	Ból głowy	83	33
	Hipestezja, przeczulica, parastezje	12	2

➤ **Zdarzenia niepożądane związane z systemem podawania leku**

Długotrwała cięga infuzja epoprostenolu podawana jest za pomocą małej, przenośnej pomy infuzyjnej przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej. Podczas badań kontrolowanych trwających do 12 tygodni, w których uczestniczyli pacjenci z PAH, wskaźnik częstości występowania infekcji miejscowych wynosił ok 18%, natomiast wskaźnik częstości występowania bólu wynosił ok 11%. W czasie długoterminowego okresu obserwacji u pacjentów leczonych epoprostenolem stosunek częstości występowania posocznicy wyniósł 0,3 infekcji/pacjenta/rok. Wskaźnik ten był wyższy w porównaniu do wskaźnika odnotowanego u pacjentów żywiących się pozajelitowo z użyciem cewników dożylnych, natomiast był niższy u chorych z nowotworami, którzy stosowali te cewniki. Nieprawidłowe działanie systemu dostarczającego lek w postaci bolusa było powodem niezamierzonego dostarczenia bolusa epoprostenolu pacjentowi, a co za tym idzie – pojawienia się objawów związanych z nadmierną lub niewystarczającą dawką podanego epoprostenolu.

➤ **Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane po dopuszczeniu do obrotu**

Odnotowano następujące zdarzenia niepożądane po dopuszczeniu epoprostenolu do obrotu:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: anemia, hipersplenizm, pancytopenia, powiększenie śledziony;
- zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne: nadczynność tarczycy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Veletri (epoprostenol) w skojarzeniu z PDE-5i oraz z ERA, spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

❖ Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie ChPL

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Veletri do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych należą: bóle głowy, uderzenia gorąca oraz nudności i wymioty. Ponadto, do częstymi zdarzeniami niepożądanymi są m.in.: posocznica, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, wysypka oraz bóle stawów.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane na podstawie ChPL Veletri

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania					Nieznana
		Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100)	Niebył często (≥1/1000 i <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 i <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/ 10 000)	
Zakażenie i zarażenie psożytnicze	Posocznica (przeważnie zw. z systemem do podawania Veletri)		+				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie liczby płytek, krwawienie o różnej lokalizacji		+				
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność tarczycy					+	
Zaburzenia psychiczne	Lęk, nerwowość		+				
	Pobudzenie					+	
Zaburzenie układu nerwowego	Bóle głowy	+					
Zaburzenia serca	Częstoskurcz**, rzadkoskurcz^		+				
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca na twarzy	+					
	Niedociśnienie		+				
	Bładość					+	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc						+
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka	+					
	Kolka brzuszna		+				
	Suchość w jamie ustnej			+			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		+				
	Nadmierna potliwość			+			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki	+					
	Bóle stawów		+				

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból (nieokreślony)	+					
	Ból w miejscu wstrzyknięcia ^{^^} , ból w klatce piersiowej		+				
	Miejscowe zakażenie				+		
	Rumień w okolicy wkłucia ^{^^} , zatkanie długiego cewnika dożylnego ^{^^} , męczliwość, ucisk w klatce piersiowej					+	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi						+

* zakażenia związane z cewnikiem, wywołane przez mikroorganizmy nie zawsze uważane za patogeny (w tym mikrokoki); ** odnotowano częstoskurcz w reakcji na podanie epoprostenolu w dawkach 5 nanogramów/kg mc./min i mniejszych. ^ rzadkoskurcz, niekiedy z towarzyszącym niedociśnieniem ortostatycznym, występował u zdrowych ochotników przy podawaniu epoprostenolu w dawkach przekraczających 5 nanogramów/kg mc./min. Rzadkoskurcz związany ze znacznym zmniejszeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi wystąpił po podaniu dożylnym epoprostenolu w dawce odpowiadającej dawce 30 nanogramów/kg mc./min u zdrowych świadomych ochotników; ^^ Związane z systemem do podawania epoprostenolu

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

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 lekiem silnie rozszerzającym naczynia krwionośne, zarówno krążenia płucnego jak i systemowego. Działania leku na układ krążenia zanika w ciągu 30 minut od zakończenia infuzji.

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.

Podczas podawania produktu leczniczego Veletri należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca.

Produkt Veletri może spowodować zarówno spowolnienie jak i przyspieszenie rytmu serca. Uważa się, że zmiany te zależą zarówno od początkowej częstości akcji serca jak i od szybkości infuzji produktu leczniczego Veletri.

Wpływ produktu leczniczego Veletri na częstość akcji serca może być maskowany przez równoczesne stosowanie leków wpływających na odruchy sercowo-naczyniowe.

Należy zachować wyjątkową ostrożność u pacjentów z chorobą wieńcową.

Zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy w surowicy.

Tętnicze nadciśnienie płucne

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 żyłno-okluzyjną chorobą płuc. Produktu Veletri nie wolno stosować długotrwale u pacjentów, u których w czasie określania 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.

Produkt Veletri podawany jest w ciągłej infuzji przez założony na stałe centralny dostęp żylny, za pomocą małej przenośnej pompy infuzyjnej. Tym samym leczenie produktem wymaga zaangażowania samego pacjenta w sterylne przygotowywanie leku, jego podawanie i dbałość o założony na stałe centralny dostęp żylny, jak również wymaga zapewnienia pacjentowi dostępu do intensywnej i nieustannej edukacji.

Podczas przygotowywania leku i pielęgnacji dostępu żylnego należy stosować zasady aseptyki. Nawet krótka przerwa w podawaniu produktu może spowodować gwałtowne, objawowe pogorszenie stanu pacjenta. Decyzje o podawaniu produktu Veletri w tętnicznym nadciśnieniu płucnym należy podejmować w oparciu

o świadomość pacjenta, że istnieje duże prawdopodobieństwo konieczności leczenia produktem Veletri przez długi czas, prawdopodobnie przez lata. Należy również wziąć pod uwagę zdolność pacjenta do zaakceptowania oraz do odpowiedniej pielęgnacji i obsługi założonego na stałe dostępu żylnego i pompy infuzyjnej.

❖ Inne komunikaty

Ponadto, nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Veletri/epoprostenolu na stronach URPL i EMA, a także innych informacji ze strony FDA ponad te, które przedstawił wnioskodawca (patrz rozdz. 4.2.1. *Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy*). Informacja FDA dotyczyła częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych w podziale na poszczególne etapy przyjmowania leku oraz na zdarzenia związane z drogą jego podania. Zgodnie z tymi danymi najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- przyjmowanie dawki początkowej bądź jej eskalacja: uderzenia gorąca (58%), ból głowy (49%), nudności/wymioty (32%);
- długotrwałe podawanie leku: ból głowy (83%), nudności/wymioty (67%), ból szczęki (54%), uderzenia gorąca (42%);
- związane z systemem podawania leku: wskaźnik infekcji miejscowych wyniósł 18%, a wskaźnik częstości występowania posocznicy 0,3 infekcji/pacjenta/rok.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj. EPO+PDE-5i+ERA zebrano i tabelarycznie oraz opisowo zestawiono z wynikami efektywności wybranych komparatorów (EPO+SIL, TRE+SIL/BSC) dla zbieżnych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji. Wytyczne AOTMiT z 2016 r. dopuszczają taką możliwość prezentacji wyników: „*W przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników należy wykonać analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny.*”

Wnioskodawca nie uwzględnił TRE+SIL jako komparatora w grupie pacjentów nowo zdiagnozowanych, mimo iż wskazują na to wytyczne oraz opinie ekspertów (patrz rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Analizę kliniczną oparto na nierandomizowanych badaniach prospektywnych i retrospektywnych oraz abstraktach konferencyjnych. Trzeba mieć jednak na uwadze fakt, iż PAH należy do chorób rzadkich. W związku z tym dostępność do badań porównawczych oraz innych doniesień naukowych wysokiej jakości jest utrudniona. Do głównych ograniczeń analizy należy sam sposób jej przedstawienia, czyli zestawienie wyników, spowodowane brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego i bezpośredniego. Badania włączone do analizy cechowały się znaczną heterogenicznością. Istotnymi ograniczeniami odnalezionych dowodów były m.in. małe liczebności próby, niskie odsetki badanych w IV klasie czynnościowej wg WHO oraz otrzymujących analizowaną terapię trójlekową. Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji pomiędzy badaniami, trudność sprawiło także zestawienie wyników w zbieżnych punktach końcowych. Analizując wyniki przedstawione w AWA należy uwzględnić w/w ograniczenia (szerzej opisane w rozdz. 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy).

Wyniki w zakresie skuteczności analizowanej interwencji:

W populacji nowo zdiagnozowanych (nieleczeni wcześniej):

- W badaniu *Sitbon 2014* odsetek przeżycia 1,2 i 3-letniego wyniósł 100%, w związku z czym nie odnotowano żadnego zgonu. Natomiast w badaniu *Bergot 2014* wskaźniki przeżycia dla 1 i 3 lat wyniosły odpowiednio 92% i 88%, a zgon odnotowano u 4 pacjentów, przy czym 2 z nich zmarło w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia;
- W obu analizowanych badaniach nastąpiła poprawa w zakresie klasy czynnościowej wg NYHA i przeszli oni do I i II FC-WHO (żaden z badanych nie pozostał w IV FC, w *Sitbon 2014* 1 pacjent a w *Bergot 2014* 2 badanych pozostało w III FC, większość pacjentów przeszła do II klasy czynnościowej).
- W zakresie oceny 6MWT u pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję nastąpiło wydłużenie dystansu ocenianego w tym teście; poprawiła się także wartość większości analizowanych parametrów hemodynamicznych;

W populacji uprzednio leczonych:

- W badaniu *Bergot 2014* wskaźniki przeżycia wyniosły dla 1,2 i 3 lat odpowiednio 76%, 58% oraz 53%, a zgon odnotowano u 14 pacjentów, z czego 3 zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Natomiast w badaniu *Ogawa 2014* wskaźniki te wyniosły 98%, 96% i 96% (1, 2 i 3-letnie). Duże rozbieżności pomiędzy badaniami w tym zakresie mogą wynikać z faktu, iż w badaniu *Ogawa 2014* przeprowadzonym wyłącznie w populacji azjatyckiej, gdzie wskaźnik przepisywania epoprostenolu jest wysoki oraz jest on stosowany w dłuższym okresie czasu w wysokich dawkach. Wyniki badania *Ogawa 2014* były najwyższe w porównaniu do komparatorów, ale jeśli wziąć pod uwagę wyłącznie dane *Bergot 2014* to wskaźnik całkowitego przeżycia był wyższy niż dla TRE+BSC ale niższy niż dla EPO+SIL.

- Zaobserwowano poprawę w zakresie klasy czynnościowej wg NYHA oraz wydłużenie dystansu przebytego w 6MWT. Ponadto odnotowano poprawę większości badanych parametrów hemodynamicznych;

W zakresie bezpieczeństwa ocenianego schematu leczenia, nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+SIL). Najczęściej odnotowywanymi w badaniach zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy, nudności, uderzenia gorąca. Zdarzenia te należą do tych charakterystycznych dla leczenia prostanoidami (epoprostenolem) i są zbieżne do zdarzeń niepożądanych przedstawionych w ChPL i informacji FDA, dotyczących samego epoprostenolu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. *Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) w ramach programu lekowego”.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię trójlekową zawierającą epoprostenol podawany w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny (EPO + PDE-5i + ERA) porównano z:

- terapię dwulekową (EPO + PDE-5i) w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO;
- z terapię dwulekową opartą na (EPO + PDE-5i) oraz na (TRE + PDE-5i) w populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.

Komentarz AOTMiT: *W populacji pacjentów nowozdiagnozowanych z PAH IV FC-WHO, nie przedstawiono porównania z terapią skojarzoną: treprostynil + sildenafil (TRE + SIL), pomimo przyjęcia powyższej terapii jako technologii alternatywnej w subpopulacji pacjentów uprzednio leczonych. Ponadto, zgodnie z wytycznymi ESC/ERS 2015, pacjenci z IV klasy czynnościowej wg WHO, którzy nie byli wcześniej leczeni, mogą zostać poddani terapii skojarzonej EPO + SIL lub TRE + SIL. Mając na uwadze, że prostacykliny (epoprostenol i treprostynil) są przez ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej zalecane do stosowania u najcięższych chorych pacjentów z PAH, a dodatkowo, stosowanie treprostynilu związane jest z łatwiejszą obsługą drogi podaży podskórnej, większą stabilnością substancji czynnej i mniejszym ryzykiem bakteriemii, porównanie z terapią TRE + SIL jest w opinii Agencji uzasadnione.*

Uwagi dotyczące komparatora przedstawiono w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy płatnika, ze względu na dostępność ocenianych terapii w ramach programu lekowego, koszty leczenia poniesione zostaną tylko przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony pacjenta.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

Wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie do wyboru techniki analitycznej: „Z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych w analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna, co sprowadza podstawowy wynik modelowania do kosztu inkrementalnego technologia oceniana vs technologie alternatywne (liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość pozostaje taka sama dla wszystkich ramion modelu). Założenie to ma prawdopodobnie charakter konserwatywny, gdyż stosowanie terapii skojarzonej obejmującej trzy klasy leków stanowi ostatnią linię leczenia przed ewentualną transplantacją płuc, a więc co najmniej wydłuża czas do przeszczepu (który związany jest z wysoką śmiertelnością), a także pozwala uniknąć tej procedury pacjentom uzyskującym odpowiedź na leczenie. Tymczasem zakładając jednakową skuteczność interwencji i komparatorów w analizie nie jest możliwe uwzględnienie wpływu ocenianej interwencji na wydłużenie czasu do transplantacji lub zmniejszenie ryzyka jej przeprowadzenia”.

Horyzont czasowy

W modelu ekonomicznym przyjęto 12 miesięczny i 32 miesięczny horyzont analizy odpowiednio w populacji pacjentów u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz w populacji pacjentów z IV klasą czynnościową według WHO w momencie rozpoznania choroby (pacjenci nowo zdiagnozowani).

W przypadku 12 miesięcznego horyzontu wybór uzasadniono zapisami wytycznych AOTMiT 2016 dot. horyzontu dla analiz minimalizacji kosztów, natomiast 32 miesięczny horyzont jest zgodny z horyzontem badania Sitbon 2014 włączonego do analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy.

Model

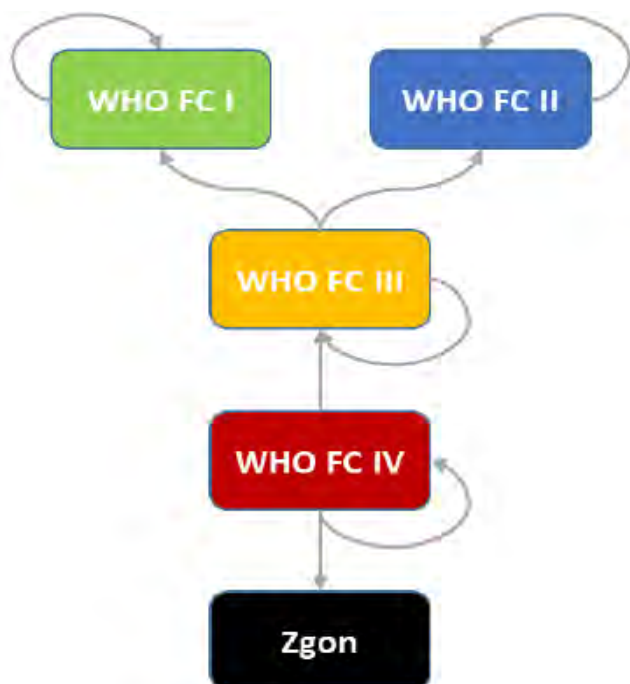
W analizie ekonomicznej wykorzystano dwa odrębne modele odpowiednio dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO oraz dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.

Model dla populacji pacjentów wcześniej leczonych

W analizie wykorzystano model Markowa przygotowany w programie MS Excel 2013. W modelu uwzględniono stany zdrowia wyodrębnione zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia wyróżniającą cztery klasy czynnościowe (WHO FC1, WHO FC2, WHO FC3, WHO FC4) oraz zgon. Struktura modelu została zaczerpnięta z analizy ekonomicznej Garin 2009. Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Zgodnie z charakterystyką analizowanej subpopulacji, stanem wyjściowym modelu jest WHO FC IV. W stanie WHO FC IV możliwe są następujące przejścia: pozostanie w tym stanie w kolejnym cyklu (oznaczające brak poprawy klinicznej), przejście do stanu WHO FC III (oznaczające polepszenie stanu zdrowia) lub zgon. W kolejnym stanie WHO FC III pacjent ma możliwość: pozostania w tym stanie w kolejnym cyklu (oznaczające brak poprawy klinicznej) lub przejście do jednej z niższych klas czynnościowych WHO FC I i WHO FC II (oznaczające polepszenie stanu zdrowia). W momencie przejścia do stanów WHO FC I, WHO FC II oraz Zgon pacjent pozostaje w tych stanach do końca horyzontu czasowego analizy (stany absorbujące).

Struktura modelu Markowa została zaprezentowana na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Struktura modelu Markowa dla populacji pacjentów wcześniej leczonych (analiza ekonomiczna wnioskodawcy s. 21)

Model dla populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych

W analizie wykorzystano model oparty na drzewie decyzyjnym, przygotowanym w programie MS Excel 2013. W modelu uwzględniono stany zdrowia wyodrębnione zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia wyróżniającą cztery klasy czynnościowe (FC1 WHO, FC2 WHO, FC3 WHO, FC4 WHO). Struktura modelu została dostosowana do zaobserwowanych w badaniu Sitbon 2014 przejść między klasami czynnościowymi

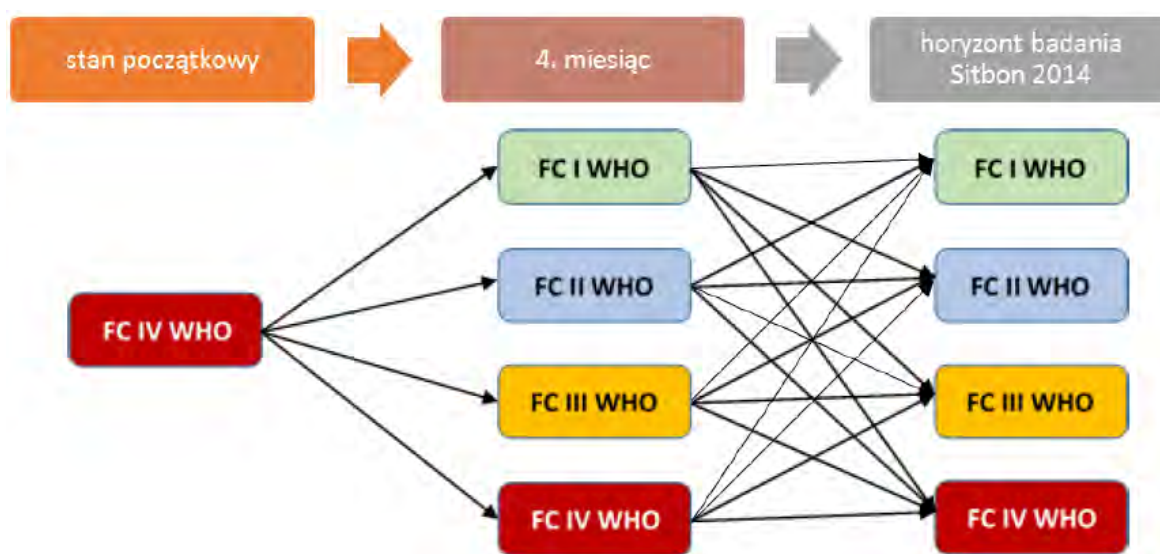
WHO, w modelu nie uwzględniono stanu zgon, gdyż zgodnie z wynikami badania Sitbon 2014 przeżycie pacjentów uczestniczących w badaniu wyniosło 100%.

W modelu istnieją dwa cykle, pierwszy: między stanem początkowym, a 4 miesiącem leczenia oraz drugi: między 4 miesiącem leczenia a 32 miesiącem leczenia (horyzontem badania Sitbon 2014). W modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Zgodnie z charakterystyką analizowanej subpopulacji, stanem wyjściowym modelu jest WHO FC IV. Pacjenci rozpoczynają leczenie będąc w FC IV WHO. Po 4 oraz 32 miesiącach od początku terapii następuje ocena stanu zdrowia. Podczas oceny stanu zdrowia pacjent zostaje przyporządkowany do jednego z czterech stanów zdrowia: FC I – III WHO (w przypadku polepszenia stanu klinicznego) oraz FC IV WHO (dla braku poprawy klinicznej).

W modelu przyjęto założenie, że szansa na polepszenie stanu klinicznego rośnie wraz ze spadkiem klasy czynnościowej WHO.

Struktura drzewa decyzyjnego została zaprezentowana na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Struktura drzewa decyzyjnego dla populacji pacjentów nowozdiagnozowanych (analiza ekonomiczna wnioskodawcy s. 16)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Przyjęto brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ramieniem interwencji, a ramionami komparatorów.

Uzasadnienie wnioskodawcy do założenia porównywalnej skuteczności zostało przedstawione powyżej w rozdziale „5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy”.

Uwzględnione koszty

W modelu dla populacji pacjentów wcześniej leczonych jak i nowo zdiagnozowanych uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych:

- Koszty epoprostenolu,
- Koszty innych substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce (sildenafil, bosentan, ambrisentan, macytentan, treprostynil),
- Koszty hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu,
- Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia oraz dostosowaniem dawki leków (epoprostenol, treprostynil),
- Koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych (epoprostenol, treprostynil),
- Koszty leczenia posocznicy (epoprostenol).

Koszty związane z kwalifikacją chorych, diagnostyką i monitorowaniem w ramach programów lekowych dla TNP oraz koszty związane z transplantacją płuc zostały uznane przez wnioskodawcę jako koszty nieróżniące.

W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Veletri instrument podziału ryzyka (Opis w Rozdziale „3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania”).

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność stanów zdrowia oparto na jednym odnalezionym w toku przeglądu systematycznego badaniu Keogh 2007, oceniającym jakość życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym kwestionariuszem SF-36.

Ponadto publikacja ta posłużyła za źródło danych w innych analizach ekonomicznych dla TNP (Garin 2009, Roman 2012, Chen 2009, Coyle 2016).

Na podstawie powyższego badania w modelu przyjęto, że w stanach zdrowia FC1 WHO, FC2 WHO, FC3 WHO, FC4 WHO użyteczność pacjenta wynosi odpowiednio 0,73, 0,67, 0,6 i 0,52.

Dyskontowanie

W przypadku analizy w rocznym horyzoncie czasowym (populacja pacjentów wcześniej leczonych) dyskontowanie nie zostało uwzględnione, natomiast dla analiza w 32 miesięcznym horyzoncie czasowym (populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych) przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W Tabeli 41 przedstawiono kluczowe parametry modelu odpowiednio dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO oraz dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.

Tabela 41. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont modelu (mc)		
Model dla populacji pacjentów wcześniej leczonych	12	Założenia własne
Model dla populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych	32	
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami klinicznymi		
Model dla populacji nowo zdiagnozowanych	Początek leczenia -> wizyta w 4. miesiącu FC III WHO -> FC I WHO 0,125 FC III WHO -> FC II WHO 0,875 FC IV WHO -> FC II WHO 0,9 FC IV WHO -> FC III WHO 0,1 Wizyta w 4. miesiącu -> wizyta w 32. miesiącu FC II WHO -> FC I WHO 0,1875 FC II WHO -> FC II WHO 0,8125	Sitbon 2014
Model dla populacji wcześniej leczonej	FC I WHO -> FC I WHO 1 FC II WHO -> FC II WHO 1 FC III WHO -> FC I WHO 0,03 FC III WHO -> FC II WHO 0,51 FC III WHO -> FC III WHO 0,46 FC IV WHO -> FC I WHO 0,46 FC IV WHO -> FC IV WHO 0,48 FC IV WHO -> Zgon 0,06	Garin 2009
Bezpieczeństwo		
Ryzyko wystąpienia posocznicy	0,13 / rok	Narine 2005
Użyteczność stanów zdrowia		
FC1 WHO	0,73	Keogh 2007
FC2 WHO	0,67	
FC3 WHO	0,6	
FC4 WHO	0,52	
Koszty (PLN)		
Koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków EPO/ TRE	1 708,20 / 468,00	Koszt według taryfikatora NFZ (468 PLN za hospitalizację) skorygowany o liczbę dni hospitalizacji
Koszt hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu	2 600,00	Koszt według taryfikatora NFZ (25 pkt/ dzień) skorygowany o liczbę dni hospitalizacji

Parametr	Wartość		Źródło
Koszt leczenia posocznicy w przypadku leczenia epoprostenolem	951,07		Koszt według taryfikatora NFZ (7280 PLN) skorygowany o ryzyko wystąpienia tego powikłania
Koszt leczenia działań niepożądanych EPO/ TRE	6 552,00 / 4 305,60		Koszt według taryfikatora NFZ (9 pkt/ dzień) skorygowany o liczbę dni hospitalizacji
sildenafil bosentan ambrisentan macytentan treprostynil epoprostenol*	Średni koszt dawki dziennej		Komunikat DGL za styczeń – październik 2016 r. Obwieszczenie MZ z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...)
	war. z RSS (Komun kat DGL NFZ)	war. bez RSS (Obwieszczenie MZ)	
	52,55	53,30	
	88,81	108,30	
	383,03	627,56	
	370,79	370,89	
	851,48	1 242,22	
pacjenci nowo zdiagnozowani; pacjenci wcześniej leczeni;	Średni koszt dawki dziennej lekami z grupy antagonistów receptora endoteliny (ERA)		Komunikat DGL za styczeń – październik 2016 r. Obwieszczenie MZ z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...)
	war. z RSS (Komun kat DGL NFZ)	war. bez RSS (Obwieszczenie MZ)	
	344,18	347,44	
	194,54	215,54	
Inne			
Liczba dni hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki leków	Epoprostenol: 4,65 Treprostynil: 1		Analiza opublikowana przez AOTMiT Veletri® (epoprostenol) w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej WHO III lub IV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA 2014
Liczba dni hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych	Epoprostenol: 15/rok Treprostynil: 10,2/rok		Narine 2005 oraz Einarson 2005
Liczba hospitalizacji w roku związanych z założeniem cewnika do podania epoprostenolu	2		Analiza opublikowana przez AOTMiT
Compliance	100%		Założenie własne wnioskodawcy
Odsetek pacjentów leczonych w obrębie ERA (bosentan, macytentan, ambrisentan) oraz PDE-5i (sildenafil)	Pacjenci nowo zdiagnozowani	Pacjenci uprzednio leczeni	Opinia eksperta, założenia własne wnioskodawcy
	Antagoniści receptorów endoteliny (ERA)		
	9,5%	62,7%	
	90%	33,8%	
	0,5%	3,6%	
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i)			
	100%	100%	
Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP (mg):			Dane NFZ (sprawozdanie z działalności NFZ za 2 kwartał 2016r.), Opis programu lekowego i leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0), CHPL produktu Opsumit, Revation, Stayveer, Volibris
ambrisentan	10		
bosentan	250		
epoprostenol	1,87		
macytentan	10		
sildenafil	60		
treprostynil	2,58		

*zgodnie z RSS zaproponowanym przez wnioskodawcę

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej dla porównania EPO+PDE-5i+ERA z EPO+PDE-5i w 32-miesięcznym horyzoncie czasowym. Wyniki z perspektywy NFZ.

Parametr	EPO+PDE-5i+ERA	EPO+PDE-5i
Koszt leków (z RSS)		
Koszt leków (bez RSS)	978 160	663 286
Koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki oraz założeniem cewnika permanentnego	7 789	
Koszt hospitalizacji związaniem z leczeniem działań niepożądanych	16 268	
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem posocznicy	2 361	
Koszt inkrementalny [PLN] (z RSS)		
Koszt inkrementalny [PLN] (bez RSS)	-	314 874
Efekt [QALY]	2,67	
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY] (z RSS)		
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY] (bez RSS)	583 770	395 852

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w 32-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (**EPO+PDE-5i+ERA**) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest droższa w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (**EPO+PDE-5i**).

Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej dla porównania EPO+PDE-5i+ERA z EPO+PDE-5i w rocznym horyzoncie czasowym. Wyniki z perspektywy NFZ.

Parametr	EPO+PDE-5i+ERA	EPO+PDE-5i	TRE+PDE-5i
Koszt leków (z RSS)			
Koszt leków (bez RSS)	319 353	246 700	436 684
Koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki oraz założeniem cewnika permanentnego	4 308	4 308	468
Koszt hospitalizacji związaniem z leczeniem działań niepożądanych	6 552	6 552	468
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem posocznicy	951	951	0
Koszt inkrementalny [PLN] (z RSS)	-		
Koszt inkrementalny [PLN] (bez RSS)	-	72 653	-110 293
Efekt [QALY]	0,55		
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY] (z RSS)			
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY] (bez RSS)	606 021	473 068	807 855

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (**EPO+PDE-5i+ERA**) w ramach wnioskowanego programu

lekowego, jest tańsze w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (TRE+PDE-5i), natomiast droższe w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (EPO+PDE-5i).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA) nad terapią dwulekową (TRE+PDE-5i i EPO+PDE-5i), w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

Wnioskodawca nie przedstawił ceny zbytu netto produktu Veletri, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (EPO+SIL), jest równa zero (stąd w Tabeli 44 dla populacji pacjentów nowozdiagnozowanych brak wartości). W analizie ekonomicznej została zamieszczona informacja, że „brak różnicy kosztów pomiędzy interwencją a komparatorem zostanie osiągnięty jeżeli koszt ERA = 0,00 PLN, tj. cena zbytu netto każdego z produktów zawierających ERA musi być równa 0,00 PLN”.

Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Analogicznie jak w przypadku ceny zbytu netto produktu leczniczego Veletri, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (EPO+SIL), nie przedstawiono ceny zbytu netto produktu leczniczego Veletri, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej (EPO+SIL, TRE+SIL) wskazując, że zrównanie współczynników koszt/efekt nastąpi gdy cena zbytu netto każdego z produktów zawierających ERA będzie równa 0,00 PLN (stąd w Tabeli 44 dla populacji pacjentów wcześniej leczonych brak wartości).

Cena zbytu netto produktu leczniczego Veletri, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (TRE+SIL), jest równa zero, została przedstawiona przez w tabeli 44 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** Oszacowana wartość jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 44. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ [PLN]

Substancja	Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i		Populacja pacjentów wcześniej leczonych EPO+PDE-5i+ERA vs			
			TRE+PDE-5i		EPO+PDE-5i	
	NFZ, z RSS	NFZ, bez RSS	NFZ, z RSS	NFZ, bez RSS	NFZ, z RSS	NFZ, bez RSS
Veletri 0,5 mg	-	-		237,15	-	-
Veletri 1,5 mg	-	-		711,45	-	-

Należy podkreślić, że art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) oraz § 5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, w sposób bezpośredni wymaga podania CZN wnioskowanego produktu, a nie opisanie dowolnej sytuacji, w której zostanie spełniony warunek:

- różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa albo
- współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, niezależnie testując parametry w modelu dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów i w modelu dla populacji pacjentów wcześniej leczonych.

W modelu dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów testowano następujące zmienne:

- ryzyka przejść (w analizie podstawowej przyjęto wariant, preferujący pacjentów z lepszym wyjściowym stanem klinicznym, a w analizie wrażliwości wariant 2 – proporcjonalny)
- stopy dyskontowe (w analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, w ramach analizy wrażliwości przyjęto brak dyskontowania)
- horyzont czasowy (w analizie podstawowej przyjęto horyzont zgodny z horyzontem badania klinicznego Sitbon 2014, a w analizie wrażliwości wyniki przedstawiono dla horyzontu rocznego).

Analiza wrażliwości dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów wykazała, że niezależnie od testowanych założeń, koszty terapii EPO+PDE-5i+ERA przy wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS pozostają wyższe od kosztów terapii EPO+PDE-5i.

Natomiast w modelu dla populacji pacjentów wcześniej leczonych testowano następujące zmienne:

- ryzyka przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu (w analizie podstawowej prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie wartości z analizy ekonomicznej Garin 2009 (ramię epoprostenolu), w analizie wrażliwości testowano dane na podstawie analizy ekonomicznej Garin 2009 (ramię treprostynilu), analizy ekonomicznej Roman 2012 (ramię epoprostenolu), analizy ekonomicznej Roman 2012 (ramię treprostynilu));
- wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu (w analizie podstawowej przyjęto wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie danych NFZ, w ramach analizy wrażliwości testowano wielkość dawek dziennych na podstawie publikacji Einarson 2005, Narine 2005, wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil).

Analiza wrażliwości dla populacji pacjentów wcześniej leczonych wykazała, że koszty terapii EPO+PDE-5i+ERA przy wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS pozostają wyższe od kosztów terapii EPO+PDE-5i. Dodatkowo analiza wrażliwości wykazała, że istotny wpływ na wyniki modelu ma przyjęcie alternatywnych wielkości dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu. W wariacie przyjmującym dawkowanie z analizy ekonomicznej Einarson 2005 doszło do zmiany wnioskowania z analizy ekonomicznej (tj. terapia EPO+PDE-5i+ERA z terapii tańszej w porównaniu do terapii TRE+ PDE-5i, staje się terapią droższą w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS). W pozostałych wariantach analizy wrażliwości terapia EPO+PDE-5i+ERA pozostaje tańsza w porównaniu do terapii TRE+ PDE-5i.

Według wnioskodawcy w warunkach polskich sytuacja, w której (jak w wariacie przyjmującym dawkowanie z analizy ekonomicznej Einarson 2005) średnia dzienna dawka epoprostenolu jest wyższa od średniej dziennej dawki treprostynilu nie będzie miała miejsca.

Powyższe założenie wnioskodawcy potwierdzają dane NFZ za 2016 r. (przekazane do AOTMiT pismem z dnia 25.07.2017). Według danych NFZ za 2016 r. średnia dobowa dawka treprostynilu na pacjenta wynosi 2,85 mg, natomiast średnia dobowo dawka epoprostenolu 2,53 mg.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	tak	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	nie	W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wszystkich subpopulacji opisanych we wnioskowanym programie lekowym, brak odniesienia do grup pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • z niezadowalającym efektem leczenia połączeniem epoprostenolu i sildenafilu; Dodatkowe uwagi w rozdziale „8. Uwagi do zapisów programu lekowego”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Patrz rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	nie	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych założył, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna, co sprowadza podstawowy wynik modelowania do kosztu inkrementalnego technologii ocenianej vs technologie alternatywne (liczba QALY pozostaje taka sama dla wszystkich ramion modelu).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	tak	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nie	Wnioskodawca z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych założył, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	tak	W przypadku analizy minimalizacji kosztów przedstawionej przez wnioskodawcę długość horyzontu analizy nie ma wpływa na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	tak	Dyskontowania dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	tak	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	tak	W ramach analizy wrażliwości nie analizowano alternatywnych źródeł dla użyteczności, aczkolwiek przy analizie minimalizacji kosztów (założenie że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna) zmiana użyteczności nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	tak	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia analizy ekonomicznej według wnioskodawcy:

„Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane interwencje to jest terapię skojarzoną epoprostenol + inhibitor PDE-5+ antagonist receptorów endoteliny oraz skojarzenia epoprostenol+ sildenafil oraz epoprostenol+ trestostynil. Biorąc pod uwagę heterogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej nie było możliwe także przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami”.

„Brak badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analiz porównawczych jest charakterystyczny dla chorób rzadkich, do których należy tętnicze nadciśnienie płucne. Niewielka liczebność populacji chorych uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazanie znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z uwagi na złożony i często wieloukładowy charakter chorób rzadkich, ukazanie wpływu badanej terapii na przeżycie pacjentów wymaga wielu lat obserwacji”.

„Z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych w analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna, co sprowadza podstawowy wynik modelowania do kosztu inkrementalnego technologii oceniana vs technologie alternatywne (liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość pozostaje taka sama dla wszystkich ramion modelu). Założenie to ma prawdopodobnie charakter konserwatywny, gdyż stosowanie terapii skojarzonej obejmującej trzy klasy leków stanowi ostatnią linię leczenia przed ewentualną transplantacją płuc, a więc co najmniej wydłuża czas do przeszczepu (który związany jest z wysoką śmiertelnością), a także pozwala uniknąć tej procedury pacjentom uzyskującym odpowiedź na leczenie. Tymczasem zakładając jednakową skuteczność interwencji i komparatorów w analizie nie jest możliwe uwzględnienie wpływu ocenianej interwencji na wydłużenie czasu do transplantacji lub zmniejszenie ryzyka jej przeprowadzenia”.

„Kolejne ograniczenie związane jest z charakterystyką wyjściową pacjentów z badania Sitbon 2014, które zostało wykorzystane w modelu decyzyjnym dla populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych. Z 18 pacjentów obserwowanych w horyzoncie czasowym badania (dodatkowo wykluczono jednego chorego, który po włączeniu, lecz przed rozpoczęciem terapii został poddany transplantacji płuc), 8 było w klasie czynnościowej III według klasyfikacji WHO, podczas gdy rozpatrywana w analizie populacja obejmowała pacjentów w FC IV WHO. Jednakże przyjęte w modelu decyzyjnym założenie, zgodnie z którym szansa

na polepszenie stanu zdrowia rośnie wraz ze spadkiem klasy czynnościowej WHO, skutecznie zapobiega ewentualnemu przeszacowaniu efektu zdrowotnego związanego z obecnością w badaniu Sitbon 2014 chorych w FC III WHO. Co więcej, zgodnie z definicją problemu zdrowotnego, w modelu przyjęto, że 100% pacjentów rozpoczyna terapię w FC IV WHO”.

„Generalnie, ponieważ analiza ekonomiczna sprowadza się faktycznie do analizy minimalizacji kosztów, wszelkie niespójności związane z wykorzystanymi danymi w stosunku do przyjętej definicji problemu zdrowotnego, które nie mają bezpośredniego wpływu na kalkulację całkowitych kosztów terapii ocenianych interwencji, nie obniżają wiarygodności wykonanych kalkulacji”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena „opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri®) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) w ramach programu lekowego”.

Wnioskodawca zakładając porównywalną skuteczności epoprostenolu skojarzonego z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w porównaniu do treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu w leczeniu TNP, przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na przyjętą w analizie ekonomicznej tezę o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną interwencją, a schematami opartymi na treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu. Założenie o takiej samej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, wnioskodawca oparł na braku wiarygodnych dowodów naukowych. W opinii AOTMiT, brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Aktualne wytyczne AOTMiT z 2016 r. dopuszczają możliwość przedstawienia analizy minimalizacji kosztów, gdy istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, co oznacza konieczność przedstawienia badań porównawczych zaprojektowanych pod kątem testowania hipotezy równoważności.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca wskazując na częstsze ryzyko wystąpienia posocznicy i innych infekcji związanych z wkłuciem dożylnym u pacjentów stosujących epoprostenol oraz biorąc pod uwagę różne drogi podania ocenianych interwencji (podanie dożylnie epoprostenolu vs podanie podskórne treprostynilu) powinien ocenić czy powyższe czynniki mogą mieć wpływ na różnice w użyteczności.

Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej oraz rozważany problem zdrowotny (tzn. wysokie ryzyko powikłań, konieczności wykonania przeszczepu płuc i wysoki odsetek śmierci u pacjentów z IV klasą WHO-FC), wnioskodawca powinien dodatkowo przeprowadzić analizę kosztów-użyteczności. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. „*wybór jednej techniki (typu analizy) nie wyklucza użycia innej, jako uzupełniającej*”.

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej w formie analizy kosztów konsekwencji byłoby w pełni uzasadnione, natomiast zastrzeżenia budzi kluczowe założenie analizy ekonomicznej wnioskodawcy przyjmujące z uwagi na brak wiarygodnych dowodów naukowych, że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna.

Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano dwa odrębne modele odpowiednio dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO oraz dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO.

Wnioskodawca w analizach podkreśla, że populacja docelowa obejmuje wyłącznie pacjentów będących w IV klasie czynnościowej WHO, jednakże kryteria uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się

także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej (dodatkowe uwagi w rozdziale „8.Uwagi do zapisów programu lekowego” oraz w rozdziale „6.3.1.Ocena modelu wnioskodawcy”).

W obu modelach wyróżniono cztery stany zdrowia wyodrębnione zgodnie klasą czynnościową według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia wyróżniającą (WHO FC1, WHO FC2, WHO FC3, WHO FC4) dodatkowo w modelu dla populacji pacjentów wcześniej leczonych uwzględniono w modelu możliwość wystąpienia zgonu.

Szczegółowy opis modelu wraz z schematem możliwych przejść między stanami został przedstawiony w rozdziale 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Z uwagi na przyjęte założenie o braku różnicy w skuteczności klinicznej pomiędzy wnioskowaną interwencją, a komparatorem parametry mające wpływ na wynik analizy to parametry kosztowe.

Dane kosztowe są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Dodatkowo założenia wnioskodawcy dotyczące dawkowania zostało potwierdzone w danych NFZ za 2016 r. Nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych. Parametry kosztowe, które potencjalnie mogą mieć największy wpływ na wyniki zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości nie analizowano alternatywnych źródeł dla użyteczności, aczkolwiek przy analizie minimalizacji kosztów (założenie że skuteczność interwencji i komparatorów jest identyczna) zmiana użyteczności nie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy ekonomicznej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu opisał proces walidacji wewnętrznej, zewnętrznej i konwergencji.

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowaniu powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Dodatkowo przeprowadzono walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia EPO+PDE-5i+ERA w TNP. W toku wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował żadnej analizy ekonomicznej zgodnej z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego.

Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej modelu, wnioskodawca w rozdziale „Dyskusja wyników” zestawiał śmiertelność pacjentów przyjętą w modelu ze śmiertelnością raportowaną w rejestrze REVEAL wśród pacjentów z TNP (publikacja Farber 2015).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z otrzymaniem kompletnych danych za 2016 r. z NFZ, postanowiono zaktualizować model wnioskodawcy o otrzymane dane dotyczące średniego dziennego zużycia i średniego dziennego kosztu (patrz Tabela 46) oraz przyjmując alternatywną wartość występowania posocznicy na podstawie danych przedstawionych w analizie klinicznej wnioskodawcy - rozdział 9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPLWMIpB (0,3 infekcji/pacjenta/rok).

Ograniczeniem przyjęcia dla wszystkich produktów jednego źródła danych w postaci danych NFZ jest nieuwzględnienie najnowszej propozycji cenowej dla leku Veletri oraz uwzględnienie pacjentów poniżej 18 r. ż. otrzymujących produkty lecznicze z Tabela 46.

Tabela 46. Aktualizacja danych kosztowych na podstawie danych NFZ za 2016 r.

	DDD [mg]	średni koszt za DDD [pln]
SIL	48,13707	42,06641224
TAD	30,28063	58,15356605
BOS	183,1904	64,14177586
AMB	8,46318	233,2140436
MAC	6,394837	236,7973921
ILO	66,61647	198,2011256
TRE	2,854973	941,4943021
EPO	2,534355	570,1756967

Populacja pacjentów nowo zdiagnozowanych

Tabela 47. Obliczenia własne dla porównania EPO+PDE-5i+ERA z EPO+PDE-5i w 32-miesięcznym horyzoncie czasowym. Wyniki z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.

Parametr	EPO+PDE-5i+ERA	EPO+PDE-5i
Koszt leków (z RSS)		
Koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki oraz założeniem cewnika permanentnego	7 789	
Koszt hospitalizacji związanym z leczeniem działań niepożądanych	16 268	
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem posocznicy	5 423	
Koszt inkrementalny [PLN] (z RSS)		
Efekt [QALY]	1,68	
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY] (z RSS)		

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w 32-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (**EPO+PDE-5i+ERA**) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest droższa w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (**EPO+PDE-5i**). Aktualizacja modelu wnioskodawcy o dane z NFZ nie wpłynęły na zmianę wnioskowania.

W porównaniu do wyników analizy podstawowej koszt inkrementalny spadł z [] PLN do [] PLN, przede wszystkim przez uwzględnienie w obliczeniach niższej ceny za DDD ambrisentanu.

Populacja pacjentów wcześniej leczonych

Tabela 48. Obliczenia własne dla porównania EPO+PDE-5i+ERA z EPO+PDE-5i w rocznym horyzoncie czasowym. Wyniki z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS.

Parametr	EPO+PDE-5i+ERA	EPO+PDE-5i	TRE+PDE-5i
Koszt leków (z RSS)			
Koszt hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki oraz założeniem cewnika permanentnego	4 308	4 308	468
Koszt hospitalizacji związanym z leczeniem działań niepożądanych	6 552	6 552	4 306
Koszt hospitalizacji związanych z leczeniem posocznicy	2 184	2 184	0
Koszt inkrementalny [PLN] (z RSS)			
Efekt [QALY]	0,55		
Współczynnik koszt/efekt [PLN/QALY] (z RSS)			

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (**EPO+PDE-5i+ERA**) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest tańsze w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (**TRE+PDE-5i**), natomiast droższe w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (**EPO+PDE-5i**). Aktualizacja modelu wnioskodawcy o dane z NFZ nie wpłynęły na zmianę wnioskowania.

W porównaniu do wyników analizy podstawowej koszt inkrementalny (dla porównania terapii EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i) spadł z [redacted] do [redacted], przede wszystkim przez uwzględnienie w obliczeniach wyższej średniej dziennej dawki dla TRE i EPO oraz wyższej ceny za 1 mg EPO. Natomiast koszt inkrementalny (dla porównania terapii EPO+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i) spadł z [redacted] do [redacted], przede wszystkim przez uwzględnienie w obliczeniach niższej ceny za DDD ambrisentanu.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej jest ocena „opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) w ramach programu lekowego”.

Wnioskodawca zakładając porównywalną skuteczności epoprostenolu skojarzonego z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w porównaniu do treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu w leczeniu TNP, przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na przyjętą w analizie ekonomicznej tezę o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną interwencją, a schematami opartymi na treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu. Założenie o takiej samej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, wnioskodawca oparł na braku wiarygodnych dowodów naukowych. W opinii AOTMiT, brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

W analizie ekonomicznej wykorzystano dwa odrębne modele odpowiednio dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO w 32 miesięcznym horyzoncie czasowym oraz dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym.

W analizie minimalizacji, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest droższa w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (EPO+PDE-5i) w 32 i 12 miesięcznym horyzoncie czasowym. Natomiast stosowanie terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA) w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (TRE+PDE-5i) jest tańsze.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA)³ w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) w ramach programu lekowego.”

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2017-2018).

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Populacja

Jako populację docelową wnioskodawca wskazał pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:

- nowo zdiagnozowanych, w grupie wysokiego ryzyka – w FC IV WHO,
- u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia,
- po nieskuteczności terapii skojarzonej złożonej z epoprostenolu i sildenafilu.

Założenia dotyczące scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza istniejącego i scenariusza nowego.

- Scenariusz istniejący - w scenariuszu istniejącym przyjęto, że w horyzoncie czasowym zachowana zostanie aktualna praktyka kliniczna leczenia TNP w Polsce oraz nie zostanie wprowadzone finansowanie ze środków publicznych jakiegokolwiek nowej technologii medycznej. Założono zatem, że w ramach programu lekowego, nie zostanie dopuszczona do stosowania wnioskowana interwencja.
- Scenariusz nowy – w scenariuszu nowym założono, że wprowadzone zostanie finansowanie epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w ramach wnioskowanego programu lekowego. Finansowanie stosowania terapii trójlekowej EPO+PDE-5i+ERA wpłynie na praktykę kliniczną: w porównaniu z aktualnym sposobem postępowania zmianie ulegną udziały w rynku poszczególnych schematów terapii stosowanych w populacji pacjentów będących w IV klasie czynnościowej zgodnie z klasyfikacją WHO.

³ Zapisy projektowanego programu lekowego dla terapii skojarzonej epoprostenol + inhibitor PDE- 5 + antagonist receptorów endoteliny w leczeniu TNP wskazują wyłącznie sildenafil jako możliwy do podania pacjentom inhibitor fosfodiesterazy typu 5. Dlatego w analizie nazwa epoprostenol + sildenafil + antagonist receptorów endoteliny (EPO + SIL + ERA) stosowana jest zamiennie z nazwą epoprostenol + inhibitor PDE- 5 + antagonist receptorów endoteliny (EPO + PDE-5i + ERA).

Struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu

Udziały w rynku oszacowano w celu wyznaczenia:

- stopnia rozpowszechnienia technologii ocenianej oraz technologii opcjonalnych w scenariuszu istniejącym oraz nowym;
- średniego ważonego udziałami kosztu składnika terapii skojarzonej: antagonisty receptorów endoteliny.

➤ Udziały rynkowe

Populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów

W populacji chorych nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO), docelowo po uzyskaniu refundacji przez skojarzoną terapię trójlekową wszyscy chorzy obecnie rozpoczynający leczenie schematem EPO+SIL rozpoczną je od schematu EPO + PDE-5i + ERA.

Tabela 49. Udziały w rynku: populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w grupie wysokiego ryzyka – w FC IV WHO

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2015	2016	2017	2018
EPO + SIL*	100%	100%	0%	0%
EPO + SIL + ERA	0%	0%	100%	100%

* Przyjęto, że wszyscy pacjenci nowo zdiagnozowani otrzymają terapię skojarzoną.

Komentarz AOTMIT

Wnioskodawca założył, że w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO) aktualnie stosowana jest wyłącznie terapia EPO+SIL, która zostanie w pełni zastąpiona przez skojarzoną terapię trójlekową. W związku z powyższym w analizach wnioskodawcy nie rozpatrywano udziałów schematów TRE+SIL lub TRE w monoterapii. W opinii Agencji, w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych terapia TRE + SIL stanowi technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii trójlekowej co związane powinno być z częściowym przejściem udziałów rynkowych przez terapię TRE + SIL w scenariuszu istniejącym i nowym.

Dodatkowe uwagi dotyczące struktury i zmian w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu oraz wyboru technologii alternatywnej przedstawiono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

Populacja wcześniej leczonych pacjentów

W populacji chorych u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia przyjęto, że udziały w rynku w scenariuszu istniejącym zostaną wyznaczone w oparciu o obecną sytuację rynkową - na podstawie danych z prezentacji prof. Kurzyny⁴

Tabela 50. Udziały w rynku: populacja wcześniej leczonych pacjentów z pogorszeniem stanu zdrowia do FC IV WHO

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2015	2016	2017	2018
EPO + SIL	■	■	■	■
TRE + SIL	■	■	■	■
EPO + SIL + ERA	■	■	■	■

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że po uzyskaniu refundacji dla skojarzonej terapii trójlekowej EPO+SIL+ERA leczeniem objęci zostaną także pacjenci

⁴ Źródło: Kurzyńska M, Realizacja Programów NFZ. Leczenie PAH i CTEPH w Polsce w 2016 roku. Prezentacja na 6 Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Poznań, 18-19 listopada 2016 roku [dokument nieopublikowany].

Tabela 51. Udziały w rynku: dodatkowa populacja obecnie otrzymujących

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2015	2016	2017	2018
	100%	100%	0%	0%
EPO + SIL + ERA	0%	0%	100%	100%

➤ **Ważony udział substancji czynnych w terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA**

W ramach terapii skojarzonej epoprostenol + inhibitor fosfodiesterazy typu 5 + antagonist receptorów endoteliny pacjent będzie mógł otrzymać:

- jedną z substancji: bosentan, macytentan, ambrisentan (antagoniści receptorów endoteliny);
- sildenafil - inhibitor fosfodiesterazy typu 5.

Udziały poszczególnych substancji w całości rynku antagonistów receptorów endoteliny uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Odsetek pacjentów leczonych w obrębie ERA oraz PDE-5i w ramach trójekowej terapii skojarzonej

Substancja	Pacjenci nowo zdiagnozowani, FC IV WHO	Pacjenci wcześniej leczeni z pogorszeniem do FC IV WHO	
Antagoniści receptorów endoteliny (ERA)			
Bosentan			
Macytentan			
Ambrisentan			
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i)			
Sildenafil**	100,0%		

* [redacted]

** Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego 100% chorych otrzyma sildenafil jako inhibitor fosfodiesterazy typu 5.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych zmiennych w modelu na wyniki analizy. Testowano następujące warianty:

Tabela 53. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Uwzględnienie w kalkulacjach nieróżniących kosztów innych niż koszty leków	Koszty substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> • koszty hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu, • koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia oraz dostosowaniem dawki leków (epoprostenol, treprostynil), • koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych, • koszty leczenia posocznicy (epoprostenol).
Minimalna wielkość populacji docelowej	6,5 pacjentów z grupy nowo zdiagnozowanych 7,5 pacjentów z grupy wcześniej leczonych ([redacted])	6 pacjentów z grupy nowo zdiagnozowanych oraz 5 pacjentów z grupy wcześniej leczonych
Maksymalna wielkość populacji docelowej	[redacted]	7 pacjentów z grupy nowo zdiagnozowanych oraz 10 pacjentów z grupy wcześniej leczonych
Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Einarson 2005	1,87 mg (EPO) 2,58 mg (TRE)	2,72 mg (EPO) 2,24 mg (TRE)
Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Narine 2005		2,50 mg (EPO) 2,50 mg (TRE)

Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil		2,02 mg (EPO) 3,63 mg (TRE)
Minimalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018		
Maksymalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018		
Minimalna śmiertelność roczna	10,0%	6,3%
Maksymalna śmiertelność roczna		21,9%

Warianty analizy (scenariusze skrajne)

- **Scenariusz minimalny:** przyjęto maksymalną wielkość populacji docelowej + wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil + minimalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018 + maksymalna śmiertelność roczna.
- **Scenariusz maksymalny:** przyjęto maksymalną wielkość populacji docelowej + wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Einarson 2005 + maksymalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018 + minimalna śmiertelność roczna.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej

Wielkość populacji wskazanej we wniosku o refundację skojarzonej terapii EPO+PDE-5i+ERA w warunkach polskich oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego.

Populację docelową w niniejszej analizie zdefiniowano jako pacjentów:

- ze zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętniczym 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 tętniczym 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.

Aktualnie programy lekowe „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” oraz „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” nie dopuszczają możliwości leczenia TNP terapią skojarzoną epoprostenol + inhibitor fosfodiesterazy typu 5 + antagonistę receptorów endoteliny.

W związku z powyższym, w analizie wpływu na budżet przyjęto, że po uzyskaniu refundacji przez skojarzoną terapię trójlekową EPO+PDE-5i+ERA leczeniem objęci zostaną także pacjenci obecnie otrzymujący refundowaną terapię epoprostenol + sildenafil

Komentarz AOTMiT

Wnioskodawca w analizach podkreśla, że populacja docelowa obejmuje wyłącznie pacjentów będących w IV klasie czynnościowej WHO, jednakże kryteria uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej.

Dodatkowe uwagi dotyczące oszacowanej przez wnioskodawcę populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono koszty substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant analizy, w którym występują również inne koszty medyczne bezpośrednie o charakterze różniącym:

- koszty hospitalizacji związanej z założeniem cewnika do podania epoprostenolu,
- koszty hospitalizacji związanej z rozpoczęciem leczenia oraz dostosowaniem dawki leków (epoprostenol, treprostynil),
- koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych,
- koszty leczenia posocznicy (epoprostenol).

W kalkulacjach analizy wpływu na budżet nie uwzględniono kosztów kwalifikacji chorych, diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych dla TNP oraz kosztów transplantacji płuc ze względu na nieróżniący charakter.

Tabela 54. Koszty jednostkowe i całkowite substancji czynnych

Substancja	Wariant z uwzględnieniem RSS (Komunikat DGL NFZ)		Wariant bez uwzględnienia RSS (Obwieszczenie MZ)	
	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt roczny terapii [PLN]	Średni koszt 1 mg [PLN]	Średni koszt roczny terapii [PLN]
sildenafil	0,88	19 179,94	0,89	19 453,77
bosentan	0,36	32 414,52	0,43	39 528,46
ambrisentan	38,30	139 806,84	62,76	229 057,78
macytentan	37,08	135 338,10	37,09	135 376,19
treprostynil	330,60	310 790,49	482,31	453 410,62
epoprostenol			362,88	247 685,76

Tabela 55. Średni koszt roczny terapii antagonistą receptorów endoteliny ważony udziałami w rynku

Klasa leków / populacja	Średni koszt roczny terapii [PLN]	
	Komunikat DGL NFZ	Obwieszczenie MZ
antagonista receptorów endoteliny (ERA): pacjenci nowo zdiagnozowani, FC IV WHO	125 626,25	126 815,90
antagonista receptorów endoteliny (ERA): pacjenci wcześniej leczeni z pogorszeniem do FC IV WHO	71 006,35	78 672,48

Tabela 56. Wielkość dawek dziennych substancji czynnych w leczeniu TNP

Substancja	Wielkość dawki dziennej	
	Liczba mg	Źródło
ambrisentan	10	Program lekowy, ChPL
bosentan	250	Program lekowy, ChPL
epoprostenol	1,87	Dane NFZ
macytentan	10	Program lekowy, ChPL
sildenafil	60	Program lekowy, ChPL
treprostynil	2,58	Dane NFZ

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	181 - 185	199 - 203
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	27 (24-30)	25 (23- 28)

Tabela 58. Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w podziale na analizowane subpopulacje

Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	I rok			II rok		
	Wartość średnia	Minimum	Maksimum	Wartość średnia	Minimum	Maksimum
Populacja nowozdiagnozowanych pacjentów w IV FC WHO	7	6	7	6	5	7
Populacja wcześniej leczonych pacjentów z pogorszeniem do IV FC WHO	8	5	10	7	8	9
	13	13	13	12	10	12
Razem	28	24	30	25	23	28

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet, w tym koszt refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO+PDE-5i+ERA w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy. Wartości przedstawiono także w podziale na populację chorych nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO), populację chorych wcześniej leczonych, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO

Wyniki przedstawiono w wariantach uwzględniających instrumenty podziału ryzyka, w którym koszty substancji czynnych oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ oraz zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Wnioskodawcę. Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono wariant, w którym koszty obliczono opierając się na aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono tylko koszty substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce (Tabela 54). Wariant analizy, w którym występują również inne różniące koszty medyczne rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy. W nawiasach przedstawiono wariant z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszt inkrementalny	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Koszty substancji czynnych [PLN]						
Populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów w IV FC WHO	EPO + SIL		EPO + SIL + ERA		783 088 ()	1 562 340 ()
	1 649 587 ()	3 291 092 ()	2 432 675 ()	4 853 432 ()		
Populacja wcześniej leczonych pacjentów z pogorszeniem do IV FC WHO	EPO + SIL; TRE + SIL		EPO + SIL + ERA		-566 989 ()	-1 009 785 ()
	3 030 900 ()	5 936 711 ()	2 463 911 ()	4 926 926 ()		
					488 176 ()	439 359 ()
	3 299 173 ()	2 969 256 ()	3 787 350 ()	3 408 615 ()		
Populacja docelowa łącznie	7 979 659 ()	12 197 059 ()	8 683 935 ()	13 188 972 ()	704 276 ()	991 914 ()

W przypadku wprowadzenia refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA w ramach programu lekowego, roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) byłyby wyższe o 704 tys. PLN () PLN z RSS) w 2017 r. oraz o 992 tys. PLN () PLN z RSS) w 2018 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (brak finansowania terapii skojarzonej ze środków publicznych).

W przypadku uwzględnienia **dodatkowych różniących kosztów medycznych** (koszty hospitalizacji, leczenia działań niepożądanych), koszty refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA z perspektywy płatnika publicznego wzrosną do 742 847 PLN ([redacted] z RSS) w 2017 r. i 1 058 685 PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2018 r.

Komentarz AOTMiT

Wyniki analizy wpływu na budżet dla II roku prezentowanego horyzontu czasowego (rok 2018) stanowią sumę średniego rocznego kosztu terapii ważonego udziałami rynkowymi dla lat 2017 i 2018 pomniejszonymi o roczną śmiertelność.

Oszczędności inkrementalne dla płatnika publicznego oszacowane w populacji chorych wcześniej leczonych, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO wynikają z różnicy pomiędzy wyższymi kosztami stosowania alternatywnej terapii TRE + SIL w scenariuszu aktualnym, a niższymi kosztami wnioskowanej terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA w scenariuszu nowym.

Z kolei wyższa wartość kosztów inkrementalnych w wariantcie z RSS w stosunku do wariantu bez RSS wynika z przyjęcia kosztów uwzględniających instrumenty podziału ryzyka również w scenariuszu istniejącym.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Za niewystarczające należy uznać oszacowanie populacji pacjentów z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie rozpatrywano udziałów schematów TRE+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założeniami dotyczące zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z komparatorami przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej, jednakże w opinii Agencji należałoby uwzględnić również udziały TRE+SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	W AWA dokonano aktualizacji obliczeń średniej dziennej dawki TRE i EPO. W analizach wnioskodawcy do obliczeń wykorzystano dane z komunikatu DGL NFZ za okres: 01-06.2016, natomiast w AWA uwzględniono dane o zrefundowanej wartości mg substancji czynnych za pełny rok 2016.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wariant minimalny i maksymalny oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja

W analizie wpływu na budżet zaznaczono, że populacja docelowa wskazana we wniosku, obejmuje wyłącznie pacjentów będących w IV klasie czynnościowej wg WHO. W celu oszacowania wielkości populacji docelowej przeprowadzono oszacowanie odrębnych subpopulacji: pacjentów nowozdiagnozowanych (7 osób w pierwszym roku) oraz populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO (8 osób w pierwszym roku). Dodatkowo, w analizie wpływu na budżet przyjęto, że po uzyskaniu refundacji przez skojarzoną terapię trójlekową EPO+PDE-5i+ERA

Zestawiając metodologię oszacowania populacji przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego, nasuwa się wniosek o **niepełnym oszacowaniu populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu.**

Należy zwrócić również szczególną uwagę, że **kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil.** W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej, co wpłynęłoby na rozszerzenie populacji docelowej.

Wnioskodawca w przedstawionej analizie zaznaczył, że oszacowanie populacji ma charakter konserwatywny, gdyż subpopulacja pacjentów obecnie otrzymujących EPO + SIL w ramach programu lekowego częściowo zawiera się w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO, jednakże Agencja zwraca uwagę, że wnioskowana terapia trójlekowa będzie mogła być zgodnie z zapisami programu lekowego zastosowana także u pacjentów w III klasie czynnościowej, po niepowodzeniu terapii EPO + SIL.

Niepewność oszacowania populacji docelowej wynika przede wszystkim z braku możliwości weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę danych opartych na oszacowaniu eksperta, a zwłaszcza poufnych danych odnoszących się do oszacowania populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu (szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że stanowi ona rocznej łącznej oszacowanej wielkości populacji). Analiza danych NFZ wykazała, że w 2016 r. skojarzoną terapię EPO + SIL stosowano u 24 pacjentów, jednakże ze względu na brak danych dotyczących skuteczności terapii i stosunkowy krótki czas funkcjonowania programu lekowego obejmującego refundację epoprostenolu, nie jest możliwe wskazanie raportowanych przez NFZ pacjentów z niezadawalającym efektem leczenia połączenia EPO + SIL. Możliwość wykorzystania danych przekazanych przez NFZ do weryfikacji oszacowań wnioskodawcy jest ponadto ograniczona ze względu na brak wyszczególnienia klas czynnościowych u raportowanych pacjentów.

Udziały rynkowe

Wnioskodawca założył, że w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO) aktualnie stosowana jest wyłącznie terapia EPO+SIL, która zostanie w pełni zastąpiona przez skojarzoną terapię trójlekową. W związku z powyższym w analizach wnioskodawcy nie rozpatrywano udziałów schematów TRE+SIL lub TRE w monoterapii. W opinii Agencji, w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych terapia TRE + SIL stanowi technologię alternatywną dla wnioskowanej terapii trójlekowej co związane powinno być z częściowym przejęciem udziałów rynkowych przez terapię TRE + SIL w scenariuszu istniejącym i nowym. Stanowisko Agencji znajduje potwierdzenie w opinii eksperta zaprezentowanego w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (str. 18), zgodnie z którą schemat TRE + SIL stosowany jest w aktualnej praktyce klinicznej w leczeniu chorych nowo zdiagnozowanych, w grupie wysokiego ryzyka (FC IV WHO).

Stosowanie terapii TRE + SIL w populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych potwierdzają również ankietowani eksperci: prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (specjalista chorób wewnętrznych, kardiolog) oraz Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii).

Ponadto, w analizie wrażliwości nie testowano wpływu zmiany udział substancji czynnych we wnioskowanej terapii skojarzonej epoprostenol + inhibitor fosfodiesterazy typu 5 + antagonist receptorów endoteliny. W ramach terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA pacjent będzie mógł otrzymać: epoprostenol, sildenafil (inhibitor fosfodiesterazy typu 5) oraz jedną z substancji: bosentan, macyntentan, ambrisentan (antagoniści

receptorów endoteliny). Wnioskodawca zaznaczył, że udziały w rynku w scenariuszu istniejącym zostały wyznaczone na podstawie danych z prezentacji prof. Kurzyny, zawierających informację o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami, jednakże odnoszą się one do całej populacji z TNP, a zatem obejmują chorych ze wszystkich klas czynnościowych, a także bez podziału na pacjentów otrzymujących mono- i politerapię.

Koszty

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono tylko koszty substancji czynnych dostępnych w ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu TNP w Polsce (Tabela 54). Wariant analizy, w którym występują również inne różniące koszty medyczne rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości, jednakże w opinii Agencji powinien on zostać przedstawiony jako wariant podstawowy.

Wyniki analizy wpływu na budżet, w których rozpatrywano całkowite koszty związane z refundacją wnioskowanej technologii trójlekowej przedstawiono w opisie wyników (Tabela 59).

W AWA dokonano aktualizacji obliczeń średniej dziennej dawki TRE i EPO. W analizach wnioskodawcy do obliczeń wykorzystano dane z komunikatu DGL NFZ o zrefundowanej wartości mg substancji czynnych za okres: 01-06.2016, natomiast w AWA uwzględniono dane za pełny rok 2016. Modyfikacja wartości dot. zużycia zasobów w modelu elektronicznego wiązała się z obniżeniem kosztów inkrementalnych o ok 100 tys. zł w I i w II roku horyzontu czasowego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz	Koszt inkrementalny	
	2017	2018
Analiza podstawowa	704 276 ()	991 914 ()
Uwzględnienie w kalkulacjach nieróżniących kosztów innych niż koszty leków	742 847 ()	1 058 685 ()
Minimalna wielkość populacji docelowej	833 034 ()	1 208 329 ()
Maksymalna wielkość populacji docelowej	575 517 ()	775 499 ()
Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Einarson 2005	1 645 089 ()	2 769 744 ()
Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Narine 2005	1 234 523 ()	1 993 909 ()
Wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil	-205 949 ()	-728 113 ()
Minimalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018	662 677 ()	862 990 ()
Maksymalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018	745 874 ()	1 120 838 ()
Minimalna śmiertelność roczna	717 990 ()	1 037 796 ()
Maksymalna śmiertelność roczna	660 073 ()	850 943 ()
Scenariusz minimalny: maksymalna wielkość populacji docelowej + wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie wskazania eksperta klinicznego oraz Charakterystyki produktu leczniczego treprostynil + minimalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018 + maksymalna śmiertelność roczna	-692 013 ()	-1 631 249 ()
Scenariusz maksymalny: maksymalna wielkość populacji docelowej + wielkość dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu na podstawie publikacji Einarson 2005 + maksymalna wielkość udziałów epoprostenolu w rynku parenteralnych prostacyklin w latach 2017-2018 + minimalna śmiertelność roczna	1 874 934 ()	3 305 595 ()

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W AWA dokonano aktualizacji obliczeń średniej dziennej dawki TRE i EPO. W analizach wnioskodawcy do obliczeń wykorzystano dane z komunikatu DGL NFZ o zrefundowanej wartości mg substancji czynnych

za okres: 01-06.2016, natomiast w AWA uwzględniono dane za pełny rok 2016. Przeprowadzone obliczenia nie wskazały na dodatkowy wzrost wydatków.

Możliwość wykorzystania danych przekazanych przez NFZ do weryfikacji oszacowań populacji docelowej wnioskodawcy była ograniczona ze względu na brak wyszczególnienia klas czynnościowych u raportowanych pacjentów.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2017-2018).

Jako populację docelową wnioskodawca wskazał pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym:

- nowo zdiagnozowanych, w grupie wysokiego ryzyka – w FC IV WHO,
- u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia i przejście do IV FC WHO oraz wystąpiła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia,
- po nieskuteczności terapii skojarzonej złożonej z epoprostenolu i sildenafilu.

Wielkość populacji wskazanej we wniosku o refundację skojarzonej terapii EPO+PDE-5i+ERA oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego, przy czym oszacowanie populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu dokonano na podstawie

. Niepewność oszacowania populacji docelowej wynika przede wszystkim z braku możliwości weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę danych, a zwłaszcza poufnych danych odnoszących się do oszacowania populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu. Należy zwrócić również szczególną uwagę, że kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej, co wpłynęłoby na rozszerzenie populacji docelowej

Wyniki analizy wykazały, że w przypadku wprowadzenia refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA w ramach programu lekowego, roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) byłyby wyższe o 704 tys. PLN (PLN z RSS) w 2017 r. oraz o 992 tys. PLN (PLN z RSS) w 2018 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (brak finansowania terapii skojarzonej ze środków publicznych).

W przypadku uwzględnienia **dodatkowych różniących kosztów medycznych** (koszty hospitalizacji, leczenia działań niepożądanych), koszty refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA z perspektywy płatnika publicznego wzrosną do 742 847 PLN (PLN z RSS) w 2017 r. i 1 058 685 PLN (PLN z RSS) w 2018 r.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W niniejszej analizie racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie oszczędnościowe, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Veletri w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 i antagonistą receptorów endoteliny, wykazanych w analizie wpływu na budżet (BIA). Dotychczas w Programie Lekowym B.68 produkt Veletri może być stosowany w terapii skojarzonej, dwulekowej z sildenafilem.

Zaproponowane rozwiązanie prowadzące do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Przedstawiona symulacja proponowanego rozwiązania oszczędnościowego przeprowadzona dla grupy limitowej 178.2 (Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne) prowadzi do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ w wysokości 61,7 mln PLN rocznie (scenariusz pesymistyczny), wynoszących 46,6% kwoty refundacji uzyskanej w tej grupie w okresie od października 2015 do września 2016 r. Kwota ta pozwala zrekompensować wzrost wydatków płatnika związanych z objęciem refundacją przedmiotowego produktu leczniczego wykazanych w BIA.

Uwzględniając fakt, że proponowane działanie wpłynie także na pozostałe grupy limitowe obliczono, że oszczędności dla całego budżetu NFZ przeznaczonego na refundację apteczną, nawet przy założeniu uzyskania oszczędności na poziomie 5-krotnie niższym od odsetka oszczędności uzyskanego w przykładowej grupie limitowej, wyniosą ok. 733,5 mln PLN rocznie (scenariusz bazowy). Przyjmując natomiast, że oszczędności dla całkowitego budżetu NFZ przeznaczonego na finansowanie produktów dostępnych w aptece na receptę będą 2-krotnie niższe od odsetka oszczędności uzyskanego w przykładowej grupie limitowej, wyniosą one ok. 1,83 mld PLN rocznie (scenariusz optymistyczny).

Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie BIA najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Veletri w terapii skojarzonej trójlekowej.

Tabela 61. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszu pesymistycznym

Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego [PLN]	Rozwiązanie oszczędnościowe [PLN]	Zmiana kwotowa [PLN]	Zmiana procentowa [%]
178.2	Scenariusz pesymistyczny			
	132 391 798	70 665 443	-61 726 355	-46,6%
	Scenariusz bazowy			
	7 865 661 000	-9,3%	7 132 203 804	-733 457 196
	Scenariusz optymistyczny			
	7 865 661 000	-23,3%	6 032 018 009	-1 833 642 991

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 62. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
„Kryteria kwalifikacji (...) 3) „IV klasa czynnościowa według WHO w momencie rozpoznania choroby lub konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia spowodowana pogorszeniem stanu zdrowia i przejściem do IV klasy czynnościowej według WHO pomimo dotychczasowego leczenia lub utrzymywanie się klasy IV pomimo leczenia lub niezadowalający efekt leczenia połączeniem epoprostenolu i sildenafilu ”	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	Kryteria kwalifikacji wymienione w tym punkcie są nieprecyzyjne (dotyczy wyboldowanego fragmentu). Podczas gdy pozostałe kryteria z pkt 3 jasno określają jako kryterium włączenia do programu klasę czynnościową, to ostatni fragment może sugerować włączenie także pacjentów w III FC-WHO. Zgodnie z treścią programu lekowego B.68 do leczenia EPO+SIL kwalifikują się chorzy w IV FC-WHO lub pacjenci, u których monoterapia jakkolwiek substancją czynną zastosowana w programach lekowych okazała się nieskuteczna (czyli także chorzy w III klasie czynnościowej).

Proponowany program lekowy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, stanie się trzecim programem dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Wnioskowany program zakłada leczenie terapią skojarzoną, na którą składają się substancje finansowane zarówno w ramach programu B.68 jak i B.31. W związku z tym, pewne zapisy obecnych programów mogą mieć potencjalny wpływ na leczenie w ramach wnioskowanego programu i odwrotnie. Dla przykładu: wątpliwości budzi pkt. 6 kryteriów włączenia „w przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikające z działań ubocznych związanych z jednym z trzech stosowanych w programie leków, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu dwóch pozostałych”. Oznacza to, że pacjent, który nie może stosować ERA będzie miał możliwość w ramach wnioskowanego programu być leczonym schematem EPO+SIL, który jest już finansowany w ramach programu B.68 albo w przypadku działań ubocznych związanych z epoprostenolem pacjent mógłby być leczony SIL+ERA – ten schemat również jest możliwy w ramach obowiązującego programu B.68. W związku z powyższym rodzi się pytanie, w którym programie pacjent powinien być w takiej sytuacji leczony. Agencja pragnie zaznaczyć, iż istnieje potrzeba ujednoczenia programów lekowych dotyczących leczenia TNP.

Ponadto, W programie lekowym B.68 pkt. 2.1 „Kryteria kwalifikacji do zastosowania terapii skojarzonej u dzieci od 1. do 17. roku życia” daje możliwość zastosowania sildenafilu w skojarzeniu z każdą inną substancją czynną wymienioną w programach lekowych dot. TNP w populacji pediatrycznej. Z w chwilą wejścia nowego programu lekowego dla terapii trójlekowej w TNP, przytoczony powyżej pkt. 2.1 może skutkować rozszerzeniem terapii trójlekowej na populację pediatryczną.

Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński w przesłanej opinii eksperckiej zawarł uwagę dotyczącą stosowania epoprostenolu u kobiet w ciąży. Szczegóły dotyczące tego aspektu wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 63. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u kobiet w ciąży

Projekt programu „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny”	Obowiązujący program B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem” - zapisy dotyczące kryteriów wyłączenia	Uwaga eksperta – prof. dr hab. n. med. Lech Poloński	Komentarz Agencji
„Kryteria wyłączenia (...) 12) ciąża laktacja”	Zapisy obowiązującego programu lekowego nie wymieniają wprost ciąży jako kryterium wyłączenia z leczenia skojarzonego EPO+SIL.	„(...) zawsze sporną kwestią pozostaje wyłączenie z leczenia kobiet w ciąży – gdzie w moim odczuciu zarówno sildenafil jak i epoprostenol powinien być kontynuowany – brak jest mocnych danych na temat ich szkodliwości w tym okresie.”	O ile ChPL Veletri (epoprostenol) i ChPL Revatio (sildenafil) dopuszczają stosowanie tychże substancji w ciąży w szczególnych sytuacjach, to w przypadku ChPL Bopaho (bosentan), Volibris (ambrisentan) oraz Opsumit (macytentan) ciąża jest przeciwwskazaniem do leczenia. Biorąc pod uwagę, że proponowany

			program lekowy dotyczy terapii skojarzonej substancji trzech grup, a opinia eksperta odnosi się raczej do skojarzenia finansowanego w ramach programu B.68, zapisy wnioskowanego programu wydają się być słuszne.
--	--	--	---

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Veletri (epoprostenol) we wskazaniu leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.08.2017 r. przy zastosowaniu Veletri <epoprostenol>. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje, wszystkie z nich były pozytywne. Rekomendacja francuska HAS 2014 zwraca uwagę na korzystny stosunek korzyści do ryzyka w porównaniu do terapii standardowej. Wskazuje ponadto, iż epoprostenol jest jedyną opcją terapeutyczną I linii dla ciężkiej postaci PAH, tj. IV FC-WHO. Natomiast w rekomendacji kanadyjskiej wskazuje się na wygodniejszy w zastosowaniu sposób podawania epoprostenolu. **W żadnej z odnalezionych rekomendacji nie wspomina się o zastosowaniu epoprostenolu w skojarzeniu z innymi substancjami.** Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne dla leku Veletri (epoprostenol)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2014 Francja	Leczenie PAH (IPAH, HPAH i CTD-PAH) u pacjentów w III i IV klasie czynnościowej FC-WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej	Rada Przejrzystości stwierdza, że obecna korzyść jest znacząca w analizowanym wskazaniu. <u>Rekomenduje</u> włączenie leku Veletri na listę leków przeznaczonych do użytku szpitalnego. Epoprostenol to jedyny lek, który może być stosowany w I linii leczenia u pacjentów w IV FC-WHO, ponieważ w tak ciężkich postaciach nie ma alternatywnej terapii. Stosunek efektów do zdarzeń niepożądanych jest wysoki. Dostępne dane pokazały, że tylko epoprostenol wykazał korzyść pod względem przeżycia pacjentów w III i IV FC-WHO w porównaniu do terapii standardowej.
Pharmac 2015 Nowa Zelandia	Pacjenci z PAH oczekujący na transplantację płuc.	Uzasadnienie wskazuje na umieszczenie Veletri na liście leków do użytku szpitalnego.
Ontario 2015 Kanada	Pacjenci z PAH spełniający określone kryteria	Rekomenduje się refundowanie leku Caripul* (epoprostenol) w ramach programu Exceptional Access Program, który umożliwi pacjentom dostęp do leków nierefundowanych w ramach listy Ontario Drug Benefit. Caripul jest farmakologicznie i terapeutycznie równoważny względem alternatywnego produktu zawierającego epoprostenol i może być dla pacjenta wygodniejszy w zastosowaniu. Ponadto, generuje niższy koszt niż obecna forma epoprostenolu. *Caripul jest również produkowany przez Actelion Pharmaceuticals

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	-	-	-
Belgia	100%	Lekarz orzecznik wydaje zezwolenie na refundację na okresy 12 miesięcy	nie
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	100%	Produkt przepisywany przez lekarzy w wyspecjalizowanych ośrodkach, które zawarły umowę na leczenie produktem.	nie
Dania	-	-	-
Estonia	-	-	-
Finlandia	-	-	-
Francja	-	-	-
Grecja	-	-	-
Hiszpania	100%	Lek stosowany w leczeniu szpitalnym	nie
Holandia	100%	Wyłącznie dla pacjentów w szczegółowo określonych stanach klinicznych	tak
Irlandia	-	-	-
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	100%	Lekarz orzecznik wydaje zezwolenie na refundację na okresy 12 miesięcy	nie
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	Możliwe dostawy przez producenta bezpośrednio do aptek	nie
Norwegia	-	-	-
Portugalia	100%	Brak	nie
Rumunia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Słowenia	-	-	-
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	-	-	-
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100%	Dawka miarkowana zależnie od reakcji	nie
Włochy	-	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Veletri jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W każdym z nich poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 2 krajach, tj. w Belgii i Luksemburgu lekarz orzecznik wydaje zezwolenie na refundację na okres 12 miesięcy. W większości rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Veletri (epoprostenol), 0,5 mg i 1,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego „*Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5. oraz antagonistą receptorów endoteliny (ICD-10 I27, I27.0)*”. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są objawy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrażeniu płucnym. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa 1.) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH i 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. Tętnicze nadciśnienie płucne zostało uznane za chorobę rzadką układu krążenia.

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) dzieli się na:

- Idiopatyczne
- Dziedziczne – wywołane mutacjami
- Wywołane przez leki lub toksyny
- Związane z:
 - Chorobami tkanki łącznej
 - Zakażeniem HIV
 - Nadciśnienie wrotne
 - Wady wrodzone serca
 - Schistosomatoza.

W Polsce w 2015 r. wskaźniki chorobowości i zapadalności na NP tętnicze wynosiły odpowiednio 24/mln i 4,6/mln/rok i wykazywały stałą tendencję wzrostową w ostatnich latach z powodu rosnącej rozpoznawalności choroby i większej skuteczności leków przedłużających życie chorym z TNP.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla wnioskowanej technologii EPO+PDE-5i+ERA wskazano EPO+SIL w obu analizowanych populacjach (nowo zdiagnozowanych oraz uprzednio leczonych) oraz TRE+SIL w populacji pacjentów wcześniej leczonych. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej oraz z opiniami ekspertów klinicznych. Niezasadne jest jednakże nieuwzględnienie schematu dwulekowego TRE+SIL w grupie osób nowo zdiagnozowanych, co również potwierdzają wytyczne oraz opinie eksperckie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę skuteczność terapii trójlekowej oparto na nierandomizowanych badaniach prospektywnych i retrospektywnych. Tylko jedno badanie po stronie analizowanej technologii *Sitbon 2014* było nastawione na ocenę skuteczności schematu trójlekowego (wszyscy pacjenci otrzymywali EPO+SIL+BOS), w pozostałych jedynie podgrupa bądź pewien odsetek badanych otrzymywał ocenianą interwencję (odsetek ten nie przekraczał 50%). Ze względu na ograniczenia badań włączonych do analizy i ich heterogeniczność, nie było możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego i pośredniego. Wobec tego analizę kliniczną przedstawiono w oparciu o zestawienie wyników.

- W populacji nowo zdiagnozowanych wskaźnik całkowitego przeżycia po stronie ocenianej interwencji dla 1 roku i 3 lat wynosił 100%, 100% oraz 92%, 88% odpowiednio w badaniu *Sitbon 2014* i *Bergot 2014*; W badaniu *Bergot 2014* zgon odnotowano u 4 pacjentów, 2 z nich zmarło w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Natomiast w badaniu *Sitbon 2014* nie odnotowano żadnego zgonu.
- Najwyższe wskaźniki całkowitego przeżycia w wcześniej leczonych można zaobserwować w badaniu *Ogawa 2014*, które dotyczyło ocenianej interwencji (EPO+PDE-5i+ERA) i wskaźniki te wynosiły 98%, 96% i 96% odpowiednio dla 1 roku, 2 i 3 lat. Były one wyższe w porównaniu do komparatorów: EPO+SIL oraz TRE+BSC, dla których całkowite przeżycie wynosiło odpowiednio 92%,81%,74% oraz 71%, 62% i 52%. Jednakże w drugim badaniu dotyczącym terapii 3-lekowej *Bergot 2014* odnotowano niższe wskaźniki i wynosiły one 76%, 58% oraz 53% dla 1 roku, 2 lat i 3 lat.

- W krótkim okresie obserwacji najwyższy odsetek zgonów u wcześniej leczonych odnotowano u badanych otrzymujących terapię trójlekową: 8,6% w badaniu *Bergot 2014* oraz 5% w *Conficoni 2012* (odpowiednio w czasie 12 i 24 tygodni). W badaniu PACES-1 w ciągu 16 tygodni nie odnotowano zgonów u pacjentów stosujących EPO+SIL. Natomiast u stosujących TRE+BSC zaobserwowano 3,9% oraz 2,4% zgonów odpowiednio w badaniu *Simonneau 2002* i *Oudiz 2004* w okresie 12 tygodni. W dłuższym okresie obserwacji, tj. 12-36 miesięcy zaobserwowano 40% zgonów wśród pacjentów stosujących ocenianą interwencję. Natomiast wśród badanych stosujących EPO+SIL odnotowano 24% zgonów a dla TRE+BSC odsetek ten wyniósł 14,3%.
- Zaobserwowano poprawę w zakresie klasy czynnościowej wg NYHA (pacjenci przeszli do klasy II lub III) oraz wydłużenie dystansu przebytego w 6MWT;
- Ponadto odnotowano poprawę większości badanych parametrów hemodynamicznych.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu *Sitbon 2014*, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali terapię trójlekową, większość zdarzeń niepożądanych była typowa dla leczenia epoprostenolem (ból głowy, biegunka, uderzenia gorąca). W/w zdarzenia są zbieżne z tymi, które w ChPL Veletri sklasyfikowano jako zdarzenia występujące bardzo często. Ponadto zdarzenia te także w komunikacie FDA przedstawiono jako najczęściej występujące związane z podażą epoprostenolu zarówno na początkowym etapie leczenia jak i podczas długotrwałego podawania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena „opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii epoprostenolem (EPO) (produkt leczniczy Veletri) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP, ang. Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) w ramach programu lekowego”.

Wnioskodawca zakładając porównywalną skuteczności epoprostenolu skojarzonego z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w porównaniu do treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu w leczeniu TNP, przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na przyjętą w analizie ekonomicznej tezę o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną interwencją, a schematami opartymi na treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu.

W analizie ekonomicznej wykorzystano dwa odrębne modele odpowiednio dla populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów w FC IV WHO w 32 miesięcznym horyzoncie czasowym oraz dla populacji pacjentów wcześniej leczonych, z pogorszeniem do FC IV WHO w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym.

W analizie minimalizacji, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest droższa w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (EPO+PDE-5i) w 32 i 12 miesięcznym horyzoncie czasowym. Natomiast stosowanie terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA) w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (TRE+PDE-5i) jest tańsze.

Populacja nowo zdiagnozowanych

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w 32-miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest droższa w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (EPO+PDE-5i).

Populacja wcześniej leczonych

W analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ, wykazano, że stosowanie terapii trójlekowej (EPO+PDE-5i+ERA) w ramach wnioskowanego programu lekowego, jest tańsze w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (TRE+PDE-5i), natomiast droższe w porównaniu ze stosowaniem terapii dwulekowej (EPO+PDE-5i).

Analiza wrażliwości dla pacjentów nowo zdiagnozowanych i wcześniej leczonych wykazała, że niezależnie od testowanych założeń, koszty terapii EPO+PDE-5i+ERA przy wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS pozostają wyższe od kosztów terapii EPO+PDE-5i.

Dodatkowo analiza wrażliwości dla populacji pacjentów wcześniej leczonych wykazała, że istotny wpływ na wyniki modelu ma przyjęcie alternatywnych wielkości dawek dziennych epoprostenolu i treprostynilu. W wariacie przyjmującym dawkowanie z analizy ekonomicznej Einarson 2005 doszło do zmiany wnioskowania

z analizy ekonomicznej (tj. terapia EPO+PDE-5i+ERA z terapii tańszej w porównaniu do terapii TRE+ PDE-5i, staje się terapią droższą w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS). W pozostałych wariantach analizy wrażliwości terapia EPO+PDE-5i+ERA pozostaje tańsza w porównaniu do terapii TRE+ PDE-5i.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji epoprostenolu w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2017-2018).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Wielkość populacji wskazanej we wniosku o refundację skojarzonej terapii EPO+PDE-5i+ERA oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego, przy czym oszacowanie populacji z niezadawalającym efektem leczenia połączenia epoprostenolu i sildenafilu dokonano na podstawie

Wyniki analizy wykazały, że w przypadku wprowadzenia refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA w ramach programu lekowego, roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) byłyby wyższe o 704 tys. PLN (████████ PLN z RSS) w 2017 r. oraz o 992 tys. PLN (████████ PLN z RSS) w 2018 r., w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego (brak finansowania terapii skojarzonej ze środków publicznych).

W przypadku uwzględnienia **dotychczasowych różniących kosztów medycznych** (koszty hospitalizacji, leczenia działań niepożądanych), koszty refundacji trójlekowej terapii skojarzonej EPO + PDE-5i + ERA z perspektywy płatnika publicznego wzrosną do 742 847 PLN (████████ PLN z RSS) w 2017 r. i 1 058 685 PLN (████████ PLN z RSS) w 2018 r.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić również szczególną uwagę, że **kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego nie precyzują wymaganego poziomu klasy czynnościowej u pacjentów po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil**. W związku z powyższym, do stosowania trójlekowej terapii skojarzonej w ramach programu lekowego kwalifikowaliby się także pacjenci po niepowodzeniu terapii epoprostenol + sildenafil będący w III klasie czynnościowej, co wpłynęłoby na rozszerzenie populacji docelowej.

Ponadto, w związku z tym, iż proponowany program lekowy w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie trzecim programem dotyczącym leczenia TNP, istnieje potrzeba ujednoczenia zapisów programów (rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, każda z nich pozytywnie odnosiła się do finansowania epoprostenolu. Jednakże w żadnej z rekomendacji nie znaleziono odniesienia do zastosowania epoprostenolu w terapii skojarzonej.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizie klinicznej są nie aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (§ 2, § 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej strategia wyszukiwania została przeprowadzona dn. 11.10.2016, natomiast wniosek refundacyjny został złożony dn. 31.01.2017.	TAK	Brak uwag
Analiza kliniczna		
Przeгляд systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W populacji <u>pacjentów nowozdiagnozowanych</u> z PAH IV FC-WHO, nie przedstawiono porównania z terapią skojarzoną: treprostynil + sildenafil (TRE + SIL)	NIE	Patrz rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Należy również podkreślić, że u pacjentów będących w IV klasie czynnościowej według WHO w momencie rozpoznania choroby oraz u pacjentów, u których zaszła konieczność zmiany stosowanego dotychczas leczenia spowodowana pogorszeniem stanu zdrowia i przejściem do IV klasy czynnościowej według WHO, zapisy aktualnych programów lekowych umożliwiają finansowanie ze środków publicznych dodatkowych schematów terapii skojarzonej, nieuwzględnionych w analizach wnioskodawcy jako technologie alternatywne: iloprost + sildenafil, bosentan + sildenafil, ambrisentan + sildenafil. Ze względu na fakt, że powyższe schematy stanowią w Polsce aktualną praktykę kliniczną w analizowanej populacji docelowej, powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla wnioskowanej interwencji.	NIE	Wyjaśniono.
Analiza ekonomiczna		
Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach, <u>w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta</u> (§ 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).	NIE	Wyjaśniono.
Wnioskodawca zakładając porównywalną skuteczności epoprostenolu skojarzonego z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w porównaniu do treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu w leczeniu TNP, przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na przyjętą w analizie ekonomicznej tezę o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy wnioskowaną interwencją, a schematami opartymi na treprostynilu i sildenafilu oraz epoprostenolu i sildenafilu. Założenie o takiej samej skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, wnioskodawca oparł na braku wiarygodnych dowodów naukowych. W opinii AOTMiT, brak badań porównawczych nie stanowi podstawy do przyjęcia założenia o braku różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi interwencjami. W analizie ekonomicznej wnioskodawca wskazując na częstsze ryzyko wystąpienia posocznicy i innych infekcji związanych z wkłuciem dożylnym u pacjentów stosujących epoprostenol oraz biorąc pod uwagę różne drogi podania ocenianych interwencji (podanie dożylnie epoprostenolu vs podanie podskórne treprostynilu) powinien ocenić czy powyższe czynniki mogą mieć wpływ na różnice w użyteczności.	NIE	Agencja podtrzymuje swoje stanowisko (patrz rozdz. 5)

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

Wnioskodawca jako komparatora nie uwzględnił TRE+SIL w populacji osób nowo zdiagnozowanych, mimo iż jest zalecana przez wytyczne oraz ekspertów (patrz rozdz. 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

Analiza kliniczna:

Populacja w badaniach klinicznych była szersza niż populacja docelowa z wniosku. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli także pacjenci w III klasie czynnościowej wg WHO oraz otrzymujący terapię inną niż wnioskowana (ograniczenia opisano w rozdz. 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy*).

Analiza ekonomiczna:

Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej w formie analizy kosztów-użyteczności (patrz rozdział „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”).

Analiza wpływu na budżet:

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet nie przedstawił prawidłowo oszacowanej populacji docelowej (ograniczenia oszacowania przedstawiono w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy - populacja*)

Założenie dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz ”scenariusza nowego” w kontekście zmian w strukturze analizowanego rynku leków nie odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej (ograniczenia oszacowania przedstawiono w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy – udziały rynkowe*)

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Barst 2006	Barst RJ, Galie N, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, Rubin LJ. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. <i>Eur Respir J</i> 2006; 28: 1195-1203.
Bergot 2014	Bergot E, Sitbon O, Cottin V, Prévot G, Canuet M, Bourdin A et al.: Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: Data from the French pulmonary hypertension registry. <i>Int J Cardiol</i> 2014, 172: 561-567.
Conficoni 2012	Conficoni E, Palazzini M, Leci E, Rinaldi A, Bachetti C, Terzi F et al.: Effects of long-term administration of epoprostenol alone or in combination with endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type-5 inhibitors. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2012, 185.
EPITOME-1	Chin KM, Badesch DB, Robbins IM, Tapson VF, Palevsky HI, Kim NH et al.: Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study. <i>Am Heart J</i> 2014, 167: 218-225.
Ogawa 2014	Ogawa A, Ejiri K, Matsubara H: Long-term patient survival with idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension treated at a single center in Japan. <i>Life Sci</i> 2014, 118: 414-419.
Oudiz 2004	Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G on behalf of the Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. <i>Chest</i> 2004; 126: 420-427.
PACES-1	Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossans N, Sitbon O, Badesch DB, for the PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Ann Intern Med</i> 2008; 149: 521-530.
PACES-2	Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Serdarevic-Pehar M, Layton GR, Sitbon O, Badesch DB, on behalf of the PACES Study Group. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>J Heart Lung Transplant</i> 2014; 33: 689-697.
Simonneau 2002	Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al.: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002, 165: 800-804.
Sitbon 2014	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. <i>Eur Respir J</i> 2014, 43: 1691-1697.
Sriprasart 2013	Sriprasart T, Singh M, Khemthong A, Pease C, Mills P, Balasubramanian V: Sub-cutaneous treprostinil (SQT) experience in treatment of PAH in the central valley of California. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2013, 187.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACCF 2015	McLaughlin V., Shah S.J., Souza R., Humbert M., Management of Pulmonary Arterial Hypertension, the American College of Cardiology Foundation ACCF, <i>JACC VOL. 65, NO. 18, 2015, May 12, 2015 : 1976 – 97.</i>
ACCP 2014	Taichman D.B., Ornelas J., Chung L., Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults, CHEST Guideline and Expert Panel Report, <i>CHEST</i> 2014; 146 (2): 449 – 475.
ESC/ERS 2015	Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., 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 (ARPC), International Society for Heart And Lung Transplantation (ISHLT). <i>Eur Heart J</i> . 2016 Jan 1;37(1):67-119.
HAS 2014	Transparency Committee Opinion, 23 July 2014, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761605/en/veletri [dostęp: 24.08.2017].
Ontario 2015	Committee to Evaluate Drugs Recommendations and Reasons, Epoprostenol (Caripul), http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/caripul.pdf [dostęp: 24.08.2017].
Pharmac 2015	Decision to list epoprostenol injection, Pharmaceutical Management Agency, 13 August 2015 https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2015-08-13-epoprostenol-injection/ [dostęp: 24.08.2017].
Pozostałe publikacje	
ChPL Lek Veletri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri (08.2015)
Einarson 2005	Einarson T, Granton J, Vicente C, i wsp. Cost-effectiveness of treprostinil versus epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension: A Canadian analysis, <i>Can Respir J Vol 12 No 8 November/December 2005, 419</i>
FDA	Highlights of prescribing information, Food and Drug Administration 06.2012 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf [dostęp: 24.08.2017]

Garin 2009	Garin M, Clark L, Chumney E i wsp. Cost-Utility of Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension A Markov State-Transition Decision Analysis Model, Clin Drug Investig 2009; 29 (10): 635-646
Keogh 2007	Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, et al. Quality of Life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. J Heart Lung Transplant 2007;26:181-7
Konopka 2013	Konopka M., Braksator W., Nadciśnienie płucne – postępy w diagnostyce i leczeniu, Family Medicine & Primary Care Review 2013; 15, 4: 561–566.
Narine 2005	Narine, L. K. Hague, J. H. Walker, C. Vicente, R. Schilz, O. Desjardins, T. R. Einerson & M. Iskedjian (2005) Cost-minimization analysis of treprostinil vs. epoprostenol as an alternate to oral therapy non-responders for the treatment of pulmonary arterial hypertension, Current Medical Research and Opinion, 21:12, 2007-2016
Szczeklik 2016	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2016, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016
Więsk-Szewczyk 2010	Więsk-Szewczyk E., Olesińska M., Tętnicze nadciśnienie płucne w praktyce reumatologa: podstępny początek – poważne konsekwencje. Znaczenie wczesnego rozpoznania, Reumatologia 2010; 48, 5: 293–300

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [REDACTED], Kraków 2016
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [REDACTED], Kraków 2016
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [REDACTED] Kraków 2017
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [REDACTED], Kraków 2017
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Veletri (epoprostenol) stosowanego w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5 oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [REDACTED], Kraków 2017
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Veletri zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4351.23.2017.ET.3
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego „*Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny*”