



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Adempas (riocyguat)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem  
w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem  
(TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.5.2017

Data ukończenia: 27 grudnia 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja 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:** MSD Polska Dystrybucja 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.1764z 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. 922z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>6MWD</b>	test sześciominutowego marszu (ang. <i>6-minute walk distance</i> )
<b>ACC</b>	ang. <i>American College of Cardiology</i>
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Health Research and Quality</i>
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMGS</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>cGMP</b>	cykliczny guanozynomonofosforan
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimisation analysis</i> )
<b>CTD</b>	choroba tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease</i> )
<b>CTEPH</b>	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DLCO</b>	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERA</b>	antagonista receptora endoteliny
<b>ERS</b>	ang. <i>European Respiratory Society</i>
<b>ESC</b>	ang. <i>European Society of Cardiology</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IQWiG</b>	ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>KCE</b>	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )

<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NGC</b>	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>
<b>NHMRC</b>	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
<b>NHS</b>	ang. <i>National Health Service</i>
<b>NICE</b>	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NT-proBNP</b>	propeptyd natriuretyczny typu B
<b>NZGG</b>	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i>
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> )
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee for Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
<b>PCWP</b>	ciśnienie zaklinowania (ang. <i>pulmonary-capillary wedge pressure</i> )
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SIGN</b>	ang. <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TNP</b>	tętnicze nadciśnienie płucne
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
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 .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
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 .....	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	44
4.3.	Komentarz Agencji .....	45
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>46</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
	# Koszt 1opakowania równy kosztowi dwutygodniowej terapii, * Koszt 1 opakowania równy kosztowi czterotygodniowej terapii, \$ koszt 1 opakowania równy kosztowi 30 dniowej terapii. ....	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	52
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>53</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	58
6.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>72</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>74</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>75</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>79</b>

## **1. Informacje o wniosku**

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.10.2017 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.644.2017.11.MCPLR.4600.646.2017.  
11.MC PLR.4600.647.2017.11.MC  
PLR.4600.649.2017.11.MC  
PLR.4600.650.2017.11.MC  
IK: 1115452

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300305;
    - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300336;
    - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300367;
    - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300398;
    - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300428;
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”
- 

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:

- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300305 – [redacted]
  - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300336 – [redacted]
  - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300367 – [redacted]
  - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300398 – [redacted]
  - Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300428 – [redacted]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna (analiza minimalizacji kosztów)
  - analiza wpływu na budżet
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

---



Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

---



### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300305</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300336</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300367</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300398</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300428</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	C02KX05
<b>Substancja czynna</b>	riocyguat
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) IICD-10: I27, I27.0).
<b>Dawkowanie wg ChPL</b>	<p><u>Dostosowywanie dawki</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin (patrz punkt 5.2). Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi <math>\geq 95</math> mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. U niektórych pacjentów z PAH możliwe jest uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi w teście 6-minutowego marszu (6MWD, ang. <i>six-minute walkdistance</i>) przy dawce 1,5 mg trzy razy na dobę. Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg trzy razy na dobę.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową do 7,5 mg, np. 2,5 mg trzy razy dziennie. Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem. W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenu azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie. Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP. Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO. Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie EMA, innymi opakowaniami leku Adempas dopuszczonymi do obrotu, są opakowania zawierające 84, 90 oraz 294 tabletki powlekane (dla każdej z ocenianych dawek leku).

Źródło: ChPL Adempas,

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human\\_med\\_001733.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human_med_001733.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 21.12.2017 r.), Zlecenie MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	27.03.2014 .r (EMA).
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne</u> Adempas jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z nieoperowalnym CTEPH;</li> <li>▪ z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym;</li> </ul> <p>w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p> <p><u>Tętnicze nadciśnienie płucne</u> Adempas w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (TNP) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Skuteczność wykazano wśród populacji pacjentów z TNP z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego TNP lub TNP związanego z chorobą tkanki łącznej.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	-

Źródło: ChPL Adempas,

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human\\_med\\_001733.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human_med_001733.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 21.12.2017 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Adempas (riociguat) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300305: [REDACTED]</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300336: [REDACTED]</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300367: [REDACTED]</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300398: [REDACTED]</li> <li>▪ Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300428: [REDACTED]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie.
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa: 1138.0 Riocyguat.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie tętniczego nadciśnieniopłucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0).
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><u>Monoterapia riocyguatem</u></p> <p>Do leczenia kwalif kują się pacjenci spełniający łącznie 5 poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) u pacjentów z TNP z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego TNP lub TNP związanego z chorobą tkanki łącznej;</li> <li>▪ brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio (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); wskazania do wykonania testu zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC/ERS;</li> <li>▪ wiek od 18 lat;</li> <li>▪ klasa czynnościowa od II do III według NYHA (WHO);</li> <li>▪ nieskuteczna lub źle tolerowana terapia sildenafilem lub tadalafilami zastosowanymi jako leczenie początkowe.</li> </ul> <p><u>Terapia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem</u></p> <p>Do leczenia kwalif kują się pacjenci spełniający łącznie 5 poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) u pacjentów z TNP z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego TNP lub TNP związanego z chorobą tkanki łącznej;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio (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);</li> <li>▪ wiek pacjenta – 18 lat i więcej;</li> <li>▪ III klasa czynnościowa wg NYHA (WHO);</li> <li>▪ nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów leczenia TNP.</li> </ul>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<p><u>Monoterapia riocyguatem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5,</li> <li>▪ ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),</li> <li>▪ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>▪ ciąża,</li> <li>▪ jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ skurczowe ciśnienie krwi &lt;95 mmHg na początku leczenia,</li> <li>✓ krwiotłucie lub krwawienie z dróg oddechowych w wywiadzie lub podczas terapii,</li> <li>✓ nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem &lt;95 mmHg.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Terapia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5,</li> <li>▪ umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child'a Pugh,</li> <li>▪ wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i/lub aminotransferazy alaninowej (AlAT), większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT &gt;8 razy górnej granicy normy w trakcie leczenia,</li> <li>▪ jednoczesne stosowanie cyklosporyny A,</li> <li>▪ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>▪ jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci,</li> <li>▪ skurczowe ciśnienie krwi &lt;95 mmHg na początku leczenia,</li> <li>▪ ciąża,</li> <li>▪ kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji,</li> <li>▪ krwiotłucie lub krwawienie z dróg oddechowych w wywiadzie lub podczas terapii,</li> <li>▪ nawracająca pomimo redukcji dawki objawowa hipotensja ze skurczowym ciśnieniem &lt;95 mmHg.</li> </ul>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Obecnie, ze środków publicznych finansowane są dwa programy lekowe dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego:

- 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).

W opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna (program lekowy) jest zasadna, a wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną.

Substancja czynna riocyguat posiada odrębną grupę limitową: 1138.0 Riocyguat.

Zaproponowany instrument podziału ryzyka polega na [redacted], co w opinii analityków jest rozwiązaniem możliwym do zastosowania.

## 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  $\geq 25$  mmHg w spoczynku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym.

Źródło: Szczekliak 2017

### Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych 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 wewnątrznaczyniowe

## 4.2.3. Zapalenie tętnic

## 4.2.4. Wrodzone zwężenia tętnic płucnych

## 4.2.5. Pasożyty

**5. Nadciśnienie płucne 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: Szczeklik 2017

**Etiologia i patogeneza**

Zmiany chorobowe dotyczące naczyń krążenia płucnego niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia oporu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego sprzyjają rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się niekorzystnego hemodynamicznie zjawiska czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej, przyspieszającego rozwój prawokomorowej niewydolności serca. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu.

Źródło: Szczeklik 2017

**Obraz kliniczny**

Głównym objawem NP jest postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością lub męczliwością. Objawy przedmiotowe:

- objawy prawokomorowej niewydolności serca,
- szmery niedomykalności zastawki trójdzielnej lub płucnej,
- głośny II ton serca nad zastawką płucną,
- unoszenie skurczowe prawej komory,
- sinica centralna jako objaw choroby płuc lub prawo-lewego przecieku przez ubytek przegrody serca albo drożny otwór owalny,
- palce pałeczkowate, sugerujące chorobę płuc lub wrodzoną wadę serca,
- objawy przewlekłej niewydolności żyłnej, a zwłaszcza zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych, mogące sugerować etiologię zakrzepowo zatorową.

**Tabela 5. Klasy czynnościowe WHO przydatne w klasyfikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym**

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 2017

**Epidemiologia**

Dane epidemiologiczne z Wielkiej Brytanii pokazują, że tętnicze nadciśnienie płucne występuje u 38/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 12,7/mln/rok. W Polsce w 2015 r. wskaźniki chorobowości i zapadalności na tętnicze nadciśnienia płucne 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 nadciśnieniem płucnym.

Źródło: Szczeklik 2017

**Diagnostyka**

Ocena chorego z podejrzeniem nadciśnienia płucnego wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania:

- badania laboratoryjne,
- elektrokardiogram (EKG),
- zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej,
- badania czynnościowe płuc,
- echokardiografia,
- scyntygrafia perfuzyjna płuc i TKWR,
- cewnikowanie tętnicy płucnej.

Źródło: Szczeklik 2017

**Leczenie**

U chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, z zachowaną wazoreaktywnością, niezależnie od klasy czynnościowej, można rozpocząć leczenie blokerem kanału wapniowego, a u pozostałych – lekami korygującymi dysfunkcję śródbłonna i działającymi antyproliferacyjnie. Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia należy także określić klasę czynnościową. W zależności od klasy czynnościowej stosuje się inhibitory fosfodiesterazy 5, antagonistów receptora endotelinowego lub prostanoidy. U chorych pozostających w II i III klasie czynnościowej istnieją 2 alternatywne strategie terapii:

- doustna monoterapia i sekwencyjne dodawanie leków z kolejnych grup w przypadku, gdy nie zostaną osiągnięte wyjściowo określone cele terapeutyczne lub gdy choroba postępuje;
- wprowadzanie 2 leków od początku terapii jej celem jest zapobieganie progresji choroby.

Źródło: Szczeklik 2017

**Rokowanie**

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym wynosił 2,8 roku, natomiast dla chorych w IV klasie czynnościowej nie przekraczał 6 miesięcy. U chorych leczonych prostanoidami, antagonistami receptora endoteliny lub inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Obecnie 12 i 24 miesięcy od rozpoznania przeżywa odpowiednio ~90% i ~80% leczonych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym – 95% z nich przeżywa 5 lat. Spośród podtypów tętniczego nadciśnienia płucnego najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Większość chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym umiera z powodu schyłkowej niewydolności prawej komory serca, ale obserwuje się również pewien odsetek nagłych zgonów. Ich przyczyna nie jest jasna.

Źródło: Szczeklik 2017

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono opinię eksperta klinicznego, prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Wysokińskiego (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii), odnośnie liczebności populacji z tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz liczby osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym kwalifikujących się do leczenia riocyguatem/riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem we wnioskowanym programie lekowym.

Tabela 6. Oszacowana liczebność populacji wnioskowanej według opinii eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii			
Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	934 osób	143 osób	-
Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym kwalifikujący się do leczenia riocyguatem w monoterapii w ramach wnioskowanego programu lekowego	Chorobowość 29,8/mln Zapadalność 4,6/mln	-	-
Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym kwalifikujący się do leczenia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem w ramach wnioskowanego programu lekowego	Chorobowość 29,8/mln Zapadalność 4,6/mln	-	-

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w leczeniu TNP:

- PTK (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne);
- NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- Trip DataBase.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20-21 grudnia 2017 roku. Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne, przy czym dwie z nich należy traktować jako jeden dokument: europejskie (ESC/ERS) z 2015 r. (przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2015 r.) oraz amerykańskie (ACC) z 2014 r.

W wytycznych jednym z leków stosowanych w leczeniu pacjentów z TNP jest riocyguat. Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS 2015 oraz ACC 2014 riocyguat stosowany jest jako jedna z możliwości terapeutycznych w monoterapii TNP, może także być stosowany w skojarzeniu z bosentanem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC/ERS 2015 (Europa)</p> <p>PTK 2015 (Polska)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego</b></p> <p>Wytyczne wymieniają i opisują m.in. leki możliwe do zastosowania w swoistej farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antagoniści wapnia (nifedypina, diltiazem, amlodypina);</li> <li>▪ antagoniści receptora endoteliny (ambrisentan, bosentan, macytentan);</li> <li>▪ inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i stymulatory cykazy guanylowej (sildenafil, tadalafil, <b>riocyguat</b>);</li> <li>▪ analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacykliny (beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostynil, seleksipag);</li> <li>▪ leki stosowane eksperymentalnie.</li> </ul> <p>Wytyczne opisują również leczenie skojarzone tętniczego nadciśnienia płucnego. Według wytycznych może być ono stosowane jako sekwencyjne lub od samego początku terapii. Sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią.</p> <p>W wytycznych wskazano zalecenia dotyczące skuteczności początkowej terapii łączonej w leczeniu TNP w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. <b>Komentarz analityków Agencji:</b> dane te nie zostały zaprezentowane w niniejszej AWA przez wzgląd na specyfikę zlecenia (riocyguat w skojarzeniu z bosentanem stosowane po niepowodzeniu terapii I rzutu) oraz przez wzgląd na treść aktualnie refundowanych programów lekowych dotyczących leczenia TNP (leczenie zawsze rozpoczyna się od monoterapii).</p> <p>W wytycznych wskazano również zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu TNP w zależności od klasy czynnościowej wg WHO. Kolejność wg skuteczności – schematy wymienione po tym samym podpunkcie, wg wytycznych mają taką samą skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ macytentan dodany do sildenafilu, <b>riocyguat dodany do bosentanu</b>, seleksipag dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5 (<b>komentarz analityków Agencji:</b> do tej grupy leków należy m.in. riocyguat);</li> <li>▪ sildenafil dodany do epoprostenonu;</li> <li>▪ treprostynik wziewny dodany do sildenafilu lub bosentanu, iloprost wziewny dodany do bosentanu;</li> <li>▪ tadalafil dodany do bosentanu;</li> <li>▪ ambrisentan dodany do sildenafilu;</li> <li>▪ bosentan dodany do epoprostenonu;</li> <li>▪ bosentan dodany do sildenafilu, sildenafil dodany do bosentanu, inne podwójne kombinacje lekowe, inne potrójne kombinacje lekowe;</li> <li>▪ riocyguat dodany do sildenafilu lub innego inhibitora PDE-5.</li> </ul>
<p>ACC 2014 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia TNP</b></p> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ monoterapia ERA, inhibitor PDE-5 lub rozpuszczalnym stymulatorem cykazy guanylanowej-riocyguatem (ambrisentan, sildenafil, tadalafil, bosentan, macytentan, <b>riocyguat</b>): zalecenia dla pacjentów nieleczonych, z klasą II wg WHO-FC, z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu terapii CCB;</li> <li>▪ monoterapia obecnie dopuszczonymi lekami ERA, inhibitorem PDE-5 lub rozpuszczalnym stymulatorem cykazy guanylanowej — riocyguatem (bosentan, ambrisentan, macytentan, sildenafil, tadalafil, <b>riocyguat</b>): zalecenia dla pacjentów nieleczonych, z klasą III wg WHO-FC, z przeciwwskazaniami do leczenia CCB lub u których terapia CCB zawiodła;</li> <li>▪ terapia w I linii prostanoidem dojelitowym (epoprostenol, treprostynil): zalecenia dla pacjentów nieleczonych z klasą III wg WHO-FC, u których występują objawy szybkiej progresji choroby, lub u których występują oznaki złego rokowania klinicznego;</li> <li>▪ dodanie prostanoidu (epoprostenol, treprostynil, iloprost): zalecenia dla pacjentów z III klasą wg WHO-FC, u których obserwowane są objawy progresji choroby i/lub markery złego rokowania pomimo leczenia lekiem z jednej lub dwóch klas;</li> <li>▪ monoterapia dojelitowa prostanoidem (epoprostenol, treprostynil): zalecenia dla pacjentów z IV klasą wg WHO-FC;</li> <li>▪ terapia wziewna prostanoidem w skojarzeniu z ERA (bosentan, iloprost, treprostynil): zalecenia dla pacjentów nieleczonych z klasą IV wg WHO-FC, u których niemożliwe jest zastosowanie dojelitowej terapii;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ u pacjentów z klasą III lub IV wg WHO-FC, pacjentom z nieakceptowanym statusem klinicznym, pomimo przyjmowania swoistej monoterapii przeciw TNP, zaleca się dodanie terapii II klasy (iloprostu, treprostinilu, epoprostenolu, sildenafilu)</li> <li>▪ dodanie rozpuszczalnego stymulatora cyklicznej guanylanowej - <b>riocyguatu</b>, u pacjentów przyjmujących stałe dawki bosentanu, ambrisentanu lub wziewnego prostanoidu, u których wciąż obserwowane są objawy TNP;</li> <li>▪ u pacjentów przyjmujących stałe dawki inhibitora PDE-5 lub wziewnego prostanoidu, u których wciąż obserwowane są objawy TNP, sugerowany jest macyntentan.</li> </ul>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W przebiegu prac nad niniejszą AWA, wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono jedną z nich (przedstawiono w tabeli poniżej). Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Technologie opcjonalne – brak”.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Technologie opcjonalne – brak”.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Technologie opcjonalne – brak”.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu	„Technologie opcjonalne – brak”.
Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„Aktualne rozwiązania zastosowane w programach lekowych leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego we właściwy sposób regulują i kontrolują stosowanie terapii”.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017 poz. 129), we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, są:

- w ramach programu lekowego B.31. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) substancje tj.: ambrisentan, bosentan, iloprostem, treprostinil,
- w ramach programu lekowego B.68. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macyntentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) substancje tj.: epoprostenol, macyntentan, sildenafil.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Ambrisentanum – w ramach programu lekowego B.31.</b>							
Volibris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990643189	17930,16	18826,67	18826,67	bezpłatny	0
Volibris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990643165	8965,08	9413,33	9413,33	bezpłatny	0
<b>Bosentanum – w ramach programu lekowego B.31.</b>							
Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991102869	2887,92	3032,32	2381,40	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Bopaho, tabl. powl., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807	1443,96	1516,16	1190,70	bezpłatny	0
Bosentan Sandoz, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	5909991100063	2887,92	3032,32	2381,40	bezpłatny	0
Stayveer, tabl. powl., 0,125 g	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	7640161080027	2268,00	2381,40	2381,40	bezpłatny	0
<b>Epoprostenol – w ramach programu lekowego B.68.</b>							
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
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
<b>Iloprostum – w ramach programu lekowego B.31.</b>							
Ventavis , roztwór do inhalacji z nebulizatora, 10 µg/ml	30 amp.po 1 ml	5909990609079	1354,32	1422,04	1422,04	bezpłatny	0
Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	5908229300633	1896,05	1990,85	1990,85	bezpłatny	0
<b>Macytentan – w ramach programu lekowego B.68.</b>							
Opsumit, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	7640111931133	10596,96	11126,81	11126,81	bezpłatny	0
<b>Sildenafilum – w ramach programu lekowego B.68.</b>							
Granpidam, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	5055565731932	810,00	850,50	850,50	bezpłatny	0
Remidia, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5903060610545	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	5909990967780	947,52	994,90	705,60	bezpłatny	0
Revatio, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	5909990423040	1522,80	1598,94	1134,00	bezpłatny	0
<b>Treprostynilum – w ramach programu lekowego B.31.</b>							
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046805	11318,40	11884,32	11884,32	bezpłatny	0
Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046874	85808,16	90098,57	90098,57	bezpłatny	0
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046850	25266,60	26529,93	26529,93	bezpłatny	0
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fiol.po 20 ml)	5909990046867	44487,36	46711,73	46711,73	bezpłatny	0

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Macytentan+sildenafil	<p>Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zostało zawarte w APD wnioskodawcy na stronach 72-74.</p> <p>W celu zidentyfikowania leków, które najprawdopodobniej zostałyby zastąpione przez riocyguat w przypadku jego finansowania, przeprowadzono badanie ankietowe w największych ośrodkach leczących TNP w Polsce. Na podstawie ankiety zidentyfikowana 7 terapii stosowanych w II rzucie, które choćby w małym stopniu byłyby zastąpione przez monoterapię riocyguatem lub terapię riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem: sildenafil+macytentan, sildenafil+treprostynil, sildenafil+iloprostem, sildenafil+bosentan, sildenafil+ambrisentan, iloprost oraz ambrisentan.</p> <p>Z uwagi na to, że trzy ostatnie sposoby terapii są stosowane obecnie u bardzo nielicznych pacjentów, uznano, że porównanie z tymi schematami nie jest zasadne. Liczba osób, które zamiast terapii sildenafilem i treprostenilem oraz sildenafilem i iloprostem stosowałyby riocyguat jest również nieznaczną, a dodatkowo leki te mają inną drogę podania. Dodatkowo, opinie ekspertów klinicznych wskazują, że treprostynil i iloprost są lekami stosowanymi zazwyczaj w przypadkach zbyt ciężkich, aby były leczone substancjami wchłaniającymi się z przewodu pokarmowego. Ostatecznie z listy komparatorów usunięto również połączenie sildenafilu z bosentanem, tłumacząc to tym, że w opinii ekspertów wśród których przeprowadzono ankietę, połączenie to zastępowany będzie leczeniem zawierającym riocyguat prawie dwa razy rzadziej niż połączenie sildenafilu z macytentanem.</p>	Komentarz pod tabelą.

Zgodnie z treścią aktualnie refundowanych programów lekowych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, w drugiej linii leczenia można zastosować: bosentan, iloprostem, treprostynil, iloprostem+sildenafil, ambrisentan (tylko w przypadku TNP o podłożu idiopatycznym oraz w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej, z wykluczeniem postaci z dominującym włóknieniem płuc), sildenafil z inną substancją czynną, epoprostenol (tylko u osób z III klasą czynnościową WHO) oraz sildenafil z macytentanem (tylko u osób z III klasą czynnościową WHO).

Pomimo zasadności wyboru komparatora jakim jest sildenafil z macytentanem, w opinii analityków nie obejmuje on osób z II klasą czynnościową WHO, które według treści wnioskowanego programu lekowego mogą być włączone do monoterapii riocyguatem po niepowodzeniu leczenia sildenafilem lub tadalafillem. Zastosowanie sildenafilu w połączeniu z macytentanem, możliwe jest jedynie u osób z III klasą czynnościową WHO.

## 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

W AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono jednego wyszukiwania badań porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem, tylko trzy:

- dla ocenianej interwencji (riocyguat w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem) w porównaniu z dowolnym komparatorem,
- dla komparatora (nazwanego bezpośrednim) dla ocenianej interwencji, tzn. macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem lub lekami z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w porównaniu z dowolnym komparatorem, oraz
- dla komparatora (nazwanego pomocniczym) dla ocenianej interwencji, tzn. sildenafil w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w porównaniu do placebo lub monoterapii bosentanem lub lekami z grupy antagonistów receptora endoteliny.

W niniejszej tabeli przedstawiono kryteria selekcji dla badań pierwotnych dla ocenianej interwencji. Kryteria selekcji zastosowane dla pozostałych wyszukiwań znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 55-57.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla ocenianych interwencji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><b>Skuteczność:</b> Dorośli pacjenci z TNP (tętnicznym nadciśnieniem płucnym) o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (lub populacja, w której u 60% pacjentów zdiagnozowano TNP o jednej z powyższych etiologii), w przeważającej części w II-III klasie czynnościowej WHO.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> dorośli pacjenci z TNP.</p>	Nie podano.	<p><b>Skuteczność:</b> Do wnioskowanego programu lekowego mogą być włączani pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej. W kryteriach selekcji przedstawionych w AKL wnioskodawcy umożliwiono natomiast włączenie badań dotyczących pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o etiologii innej niż objęte wnioskowanym programem lekowym.</p> <p>Do wnioskowanego programu lekowego mogą być włączane osoby z klasą czynnościową WHO II-III (w przypadku monoterapii riocyguatem) lub III (w przypadku terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem), natomiast kryteria selekcji zastosowane przez wnioskodawcę sugerują możliwość włączenia badań, gdzie pacjenci mieli również inne, niż II i III klasa czynnościowa wg WHO.</p> <p>Dodatkowo, w kryteriach selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności, nie zawarto warunków dla populacji, zgodnych z wnioskowanym programem lekowym, tj.:</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio (wg aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy, pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów). Dodatkowo w przypadku monoterapii riocyguatem zawarto warunek: wskazania do wykonania testu zgodne z aktualnymi wytycznymi ESC/ERS;</li> <li>▪ nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem lub tadalafilem zastosowanym jako leczenie początkowe (w przypadku monoterapii riocyguatem) lub nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP (w przypadku terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem).</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	Riocyguat w monoterapii lub terapii skojarzonej z bosentanem (lub ogólnie z grupą antagonistów receptora endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonists</i> , ERA)).	Nie podano.	Ocenianą interwencją jest riocyguat w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bosentanem. W kryteriach selekcji przedstawionych w AKL wnioskodawcy umożliwiono natomiast włączenie badań dotyczących również innej interwencji, tj. stosowanie riocyguatu w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów receptora endoteliny innymi niż bosentan.
<b>Komparatory</b>	Dowolny.	Nie podano.	Tak jak wspomniano w komentarzu do tabeli, w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono jednego wyszukiwania dla odnalezienia badań porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami. Wyszukiwanie dla komparatora bezpośredniego (AKL wnioskodawcy, str. 55-56), wskazuje, że jako komparator bezpośredni wybrano skojarzenie macytentan+sildenafil. Zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi dotyczącymi leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (B.31 oraz B.68), skojarzenie macytentan+sildenafil jest jednym z aktualnie refundowanych komparatorów dla ocenianej



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			interwencji, ale tylko dla osób mających III klasę czynnościową wg WHO. Natomiast w ocenianym programie lekowym riocyguat w monoterapii może być stosowany u osób z II-III klasą czynnościową wg WHO. W związku z tym, komparator bezpośredni wskazany przez wnioskodawcę nie jest komparatorem w odniesieniu do osób z II klasą czynnościową wg WHO.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana wydolności wysiłkowej;</li> <li>▪ ocena duszności w skali Borga;</li> <li>▪ zmiana w skurczowym lub rozkurczowym ciśnieniu krwi;</li> <li>▪ jakość życia;</li> <li>▪ zmiana klasy czynnościowej wg WHO;</li> <li>▪ zmiana oporu naczyniowego płuc;</li> <li>▪ zmiana poziomu NT-proBNP;</li> <li>▪ pogorszenie kliniczne.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ zgon z powodu zdarzenia niepożądanego;</li> <li>▪ zgon z dowolnej przyczyny;</li> <li>▪ przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;</li> <li>▪ przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.</li> </ul>	Nie podano.	Bez komentarza.
<b>Typ badań</b>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne (<u>tylko ten typ badań brano pod uwagę przy selekcji badań dotyczących skuteczności eksperymentalnej</u>);</li> <li>▪ badania pragmatyczne z randomizacją;</li> <li>▪ badania obserwacyjne lub opisowe.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne;</li> <li>▪ badania pragmatyczne z randomizacją;</li> <li>▪ badania eksperymentalne bez randomizacji;</li> <li>▪ badania jednoramienne;</li> <li>▪ badania obserwacyjne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artykuły przeglądowe i poglądowe;</li> <li>▪ listy do redakcji;</li> <li>▪ analiza post-hoc;</li> <li>▪ opisy przypadków, serie przypadków (<u>tylko w analizie bezpieczeństwa</u>);</li> <li>▪ doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;</li> <li>▪ opracowania wtórne;</li> <li>▪ protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).</li> </ul>	Bez komentarza.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;</li> <li>▪ publikacje w języku polskim i angielskim.</li> </ul>	Nie podano.	Bez komentarza.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznej Medline (przez Pubmed), Embase (przez Elsevier) i *The Cochrane Library*. Korzystano również z referencji odnalezionych publikacji oraz wyszukiwarek internetowych. Dodatkowo, w celu odnalezienia badań dotyczących ocenianej interwencji przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialregister.eu*. Jako datę wyszukiwania podano 06.02.2017 r. (wyszukiwanie dla ocenianej interwencji) oraz 24.03.2017 r. (wyszukiwanie dla komparatorów).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (via Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących nazwy substancji czynnej (riocyguat), nazwy handlowej ocenianego produktu leczniczego (Adempas) oraz jednostki chorobowej (*pulmonary arterial hypertension*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 20.11.2017 roku.

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

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań pierwotnych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo eksperymentalne:

- PATENT-1 – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania riocyguatu w porównaniu do placebo (część z osób w obu grupach przyjmowała lek z grupy antagonistów receptora endoteliny, głównie bosentan);
- PATENT-2 – jednoramienne badanie eksperymentalne dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania riocyguatu, będące kontynuacją badania PATENT-1 (tj. w badaniu PATENT-1 część z osób przyjmowała lek z grupy antagonistów receptora endoteliny);
- RESPITE – jednoramienne badanie eksperymentalne dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania riocygautu (większość pacjentów w momencie rozpoczęcia badania przyjmowała dodatkowo lek z grupy antagonistów receptora endoteliny);
- SERAPHIN – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania macytentanu w porównaniu do placebo (część z osób we wszystkich grupach przyjmowała dodatkowo lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil);
- SERAPH – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w porównaniu do bosentanu;
- SUPER – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w porównaniu do placebo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono również 9 przeglądów systematycznych (*Jain 2017, Fox 2016, Lajoie 2016, Liu 2016, Wardle 2016, Shanmugam 2015, Zhang 2015, Zheng 2014, Rival 2014*), cztery raporty HTA (*AWMSG 2015, NHS 2015, CADTH 2015, HAS 2014*) oraz jedno badanie skuteczności praktycznej dotyczące stosowania riocyguatu (*Sulica 2015*).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>PATENT-1</b></p> <p>(lista publikacji opisujących badanie znajduje się w piśmiennictwie do niniejszej AWA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer Health Care</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wieloośrodkowe (124 ośrodki w 30 krajach), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne;</li> <li>▪ Randomizacja: pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:4:1 do grupy placebo, riocyguatu o maksymalnej dawce 2,5 mg (podawanej 3 razy dziennie) oraz riocyguatu w maksymalnej dawce 1,5 mg (podawanej 3 razy dziennie). System randomizacji opierał się o Interaktywny System Głosowy oraz kody losowo generowane przez komputer;</li> <li>▪ Okres obserwacji: 12 tygodni;</li> <li>▪ Hipoteza: <i>superiority</i>;</li> <li>▪ Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ dawki riocyguatu były dostosowywane indywidualnie do maksymalnej dawki 1,5 mg lub 2,5 mg podawanych 3 razy dziennie. Faza dostosowywania dawki trwała 8 tygodni, podczas których dawka riocyguatu dostosowywana była co 2 tygodnie zgodnie z indywidualnym planem zależnym od skurczowego ciśnienia tętniczego oraz objawów nadciśnienia u pacjentów. Początkowo wszyscy pacjenci otrzymywali 1 mg riocyguatu 3 razy dziennie;</li> <li>✓ placebo.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z objawami tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ idiopatycznym,</li> <li>✓ wrodzonym,</li> <li>✓ związanym z chorobą tkanki łącznej, wrodzoną wadą serca, nadciśnieniem wrotnym z marskością wątroby,</li> <li>✓ wywołanym przez leki lub toksyny;</li> </ul> </li> <li>▪ naczyniowy opór płucny <math>&gt;300\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}</math> (lub 3,75 jednostki Wooda);</li> <li>▪ średnie ciśnienie w tętnicy płucnej <math>\geq 25</math> mmHg;</li> <li>▪ wyniki testu 6MWD: 150-450 m;</li> <li>▪ pacjenci, którzy nie przyjmowali leczenia specyficznego przeciw tętniczemu nadciśnieniu płucnemu lub pacjenci, którzy przyjmowali leki z grupy ERA (antagoniści receptora endoteliny) lub prostanoidy (z wykluczeniem prostanoidów dożylnych) w dawkach ustabilizowanych od przynajmniej 90 dni.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gr. riocyguat maks. dawka 2,5 mg, N=254 os.</li> <li>▪ gr. riocyguat maks. dawka 1,5 mg, N=63 os.</li> <li>▪ gr. placebo, N=126 os.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana wyniku testu 6MWD (ang. <i>6-minute walk distance</i>, dystans w teście 6-minutowego marszu).</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ naczyniowy opór płucny;</li> <li>▪ poziom NT-proBNP;</li> <li>▪ zmiana klasy czynnościowej wg WHO (ang. <i>World Health Organisation functional class</i>, WHO-FC);</li> <li>▪ ocena duszności wg skali Borga;</li> <li>▪ wynik EQ-5D;</li> <li>▪ wynik kwestionariusza LPH (ang. <i>living with pulmonary hypertension</i>);</li> <li>▪ ciśnienie w tętnicy płucnej;</li> <li>▪ średnie ciśnienie tętnicze;</li> <li>▪ ciśnienie w prawym przedsionku;</li> <li>▪ pojemność minutowa serca;</li> <li>▪ jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.</li> </ul>
<p><b>SERAPHIN</b></p> <p>(lista publikacji opisujących badanie znajduje się w piśmiennictwie do niniejszej AWA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wieloośrodkowe (151 ośrodków w 39 krajach), potrójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne;</li> <li>▪ Randomizacja: pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1. Centralny system randomizacji opierał się o Interaktywny System Głosowy oraz Interaktywny System Sieciowy. Każdemu pacjentowi został przypisany unikalny numer randomizacji;</li> <li>▪ Okres obserwacji: 16 tygodni (w 5 miesiącu wszyscy zostali przeniesieni do otwartego leczenia bosentanem);</li> <li>▪ Hipoteza: <i>superiority</i>;</li> <li>▪ Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ macytentan 3 mg podawany raz dziennie;</li> <li>✓ macytentan 10 mg podawany raz dziennie;</li> <li>✓ placebo.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci w wieku 121 lat i więcej, u których zdiagnozowano TNP idiopatyczne, dziedziczne, związane z chorobą tkanki łącznej, związane z pooperacyjnymi przeciekami systemowo-płucnymi, związane z zakażeniem HIV lub wywołane przez leki lub toksyny;</li> <li>▪ diagnoza TNP po przeprowadzeniu cewnikowania prawego serca;</li> <li>▪ 6MWD <math>\geq 50</math> m;</li> <li>▪ klasa czynnościowa WHO II, II lub IV;</li> <li>▪ jednoczesna terapia lekami typu PDE-5, doustnymi lub inhalowanymi prostanoidami, blokerami kanałów wapniowych lub L-argininą była dozwolona o ile była stabilna przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas do pierwszego zdarzenia związanego z TNP: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pogorszenie TNP, tzn. wystąpienie wszystkich 3 objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pogorszenie wyniku testu 6MWD o co najmniej 15% potwierdzone w dwóch testach wykonanych w przeciągu 2 tygodni,</li> <li>○ pogorszenie objawów TNP (przynajmniej jedno: zmiana klasy czynnościowej wg WHO na wyższą</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów</u> Gr. macytentan 3 mg, N=250 os. Gr. macytentan 10 mg, N=242 os. Gr. placebo, N=250 os.</p>	<p>lub brak zmiany u pacjentów z klasą czynnościową wg WHO IV, pogorszenie objawów niewydolności prawego serca w przypadku braku odpowiedzi na leczenie diuretykami doustnymi),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o konieczność dodatkowego leczenia TNP,</li> <li>✓ rozpoczęcie leczenia prostanoidami i.v./s/c/,</li> <li>✓ transplantacja,</li> <li>✓ septostomia przedsionkowa; lub</li> </ul> <p>▪ czas do zgonu z dowolnej przyczyny.</p>
<p><b>SERAPH</b> (lista publikacji opisujących badanie znajduje się w piśmiennictwie do niniejszej AWA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>British Heart Foundation</i> (dotacja projektu)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne;</li> <li>▪ Randomizacja: przy wykorzystaniu listy losowo generowanej przez komputer;</li> <li>▪ Okres obserwacji: 16 tygodni (w 5 miesiącu wszyscy zostali przeniesieni do otwartego leczenia bosentanem);</li> <li>▪ Hipoteza: <i>superiority</i>;</li> <li>▪ Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sildenafil (50 mg podawane 2 razy dziennie przez 4 tygodnie, następnie 50 mg podawane 3 razy dziennie przez kolejne 12 tygodni);</li> <li>✓ bosentan (62,5 mg podawane 2 razy dziennie przez 4 tygodnie, następnie 125 mg podawane 2 razy dziennie kolejne 12 tygodni).</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z TNP (idiopatycznym lub związanym z chorobą tkanki łącznej) ze wskazaniami do terapii bosentanem;</li> <li>▪ TNP zdiagnozowane przez cewnikowanie serca (przy spoczynkowym mPAP <math>\geq 25</math> mmHg) zbadanym w przeciągu 12 miesięcy oraz przy wykluczeniu innych przyczyn w postępowaniu zgodnym z aktualnymi wytycznymi;</li> <li>▪ pacjenci z objawami TNP pomimo przyjmowanej terapii konwencjonalnej diuretykami, digoksyną lub antykoagulantami;</li> <li>▪ 6MWD pomiędzy 150, a 450 m w momencie włączenia.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Gr. sildenafil, N=14 os. Gr. bosentan, N=12 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana masy prawej komory serca RV (ang. <i>right ventricle</i>).</li> </ul> <p><u>Pozostałe :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana wyniku testu 6MWD;</li> <li>▪ zmiana wskaźnika sercowego;</li> <li>▪ zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga;</li> <li>▪ jakość życia;</li> <li>▪ poziom BNP;</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>SUPER</b> (lista publikacji opisujących badanie znajduje się w piśmiennictwie do niniejszej AWA)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, United Kingdom</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wieloośrodkowe (53 ośrodki), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne;</li> <li>▪ Randomizacja: pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1:1, z wykorzystaniem stratyfikowanego centralnego systemu randomizacji;</li> <li>▪ Okres obserwacji: 12 tygodni;</li> <li>▪ Hipoteza: <i>superiority</i>;</li> <li>▪ Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sildenafil 20 mg podawany 3 razy dziennie (po 7 dniach nastąpiła eskalacja dawki);</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z TNP (idiopatycznym, związanym z chorobą tkanki łącznej lub pojawiającym się po chirurgicznej korekcji przecieków systemowo-płucnych, która była przeprowadzana maksymalnie 5 lat przed badaniem);</li> <li>▪ zdiagnozowane TNP przy mPAP <math>\geq 25</math> mmHg, spoczynkowe PCWP (ang. <i>pulmonary-capillary wedge pressure</i>, ciśnienie zaklinowania) <math>\leq 15</math> mmHg.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Gr. sildenafil 20 mg, N=69 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana wydolności wysiłkowej wg 6MWD.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana mPAP;</li> <li>▪ ocena duszności wg skali Borga;</li> <li>▪ klasa czynnościowa wg WHO;</li> <li>▪ czas do pogorszenia klinicznego;</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ sildenafil 40 mg podawany 3 razy dziennie (po 7 dniach nastąpiła eskalacja dawki);</li> <li>✓ sildenafil 80 mg (przez pierwsze 7 dni – 40 mg podawane 3 razy dziennie, następnie dawka została zwiększona do 80 mg podawanych 3 razy dziennie);</li> <li>✓ placebo.</li> </ul>	Gr. sildenafil 40 mg, N=67 os., Gr. sildenafil 80 mg, N=71 os. Gr. placebo, N=70 os.	

Szczegółowy opis randomizowanych badań klinicznych wskazanych w tabeli oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w AKL na stronach 18-21 oraz 138-162.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali *Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg *Cochrane Collaboration*

Oceniany element	PATENT-1	SERAPHIN	SERAPH	SUPER
Zastosowana metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji	niskie	niskie	niskie	nieznane
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych	niskie	niskie	nieznane	nieznane
Niekompletne dane	niskie	niskie	niskie	nieznane
Wybiórcze raportowanie wyników	niskie	niskie	niskie	niskie

Badania jednoramienne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali NICE. Uzyskały:

- PATENT-2: 8/8 pkt.;
- RESPITE: 6/8 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku dokładnego opisanego głównych wyników badania oraz braku sklasyfikowania poszczególnych punktów końcowych);
- *Sulica 2015*: 4/8 pkt. (utrata punktów wynikała z: brak przeprowadzenia badania w więcej niż jednym centrum, braku prospektywnego zbierania danych, braku wyraźnego opisanego, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno oraz braku sklasyfikowania poszczególnych punktów końcowych).

Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono w skali AMSTAR. Uzyskały:

- *Wardle 2016* – 11/11 pkt.;
- *Lajoie 2016* – 9/11 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych oraz braku uwzględnienia konfliktu interesów);
- *Jain 2017* – 8/11 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku powielenia selekcji badań oraz ekstrakcji danych, braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych oraz braku uwzględnienia konfliktu interesów);
- *Fox 2016* – 8/11 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych, braku odpowiedniego wykorzystania jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków oraz braku uwzględnienia konfliktu interesów);

- *Liu 2016* – 7/11 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku zaprojektowania badania *a priori*, braku oceny jakości badań włączonych do przeglądu, braku odpowiedniego wykorzystania jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków oraz braku uwzględnienia konfliktu interesów);
- *Rival 2014*– 6/11 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku zaprojektowania badania *a priori*, braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych, braku oceny prawdopodobieństwa tendencyjności publikacyjnej, braku uwzględnienia konfliktu interesów oraz brak punktu za właściwe wykonanie metaanalizy wyników – w przeglądzie nie przeprowadzono metaanalizy);
- *Zheng 2014* – 6/11 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku zaprojektowania badania *a priori*, braku powielenia selekcji badań oraz ekstrakcji, braku przedstawienia wykazu badań włączonych i wykluczonych, braku odpowiedniego wykorzystania jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków oraz braku uwzględnienia konfliktu interesów);
- *Zhang 2015* – 5/11 pkt. (utrata punktów wynikała z: braku kompleksowego przeglądu dostępnej literatury, braku zastosowania statusu publikacji, tzw. „szarej literatury” jako kryterium włączenia, braku przedstawienia wykazu badań włączonych oraz wykluczonych, braku odpowiedniego wykorzystania jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków, braku oceny prawdopodobieństwa tendencyjności publikacyjnej, oraz braku uwzględnienia konfliktu interesów);
- *Shanmugam 2015* – 1/11 pkt (utrata punktów wynikała z: braku zaprojektowania badania *a priori*, braku powielenia selekcji badań oraz ekstrakcji danych, braku kompleksowego przeglądu dostępnej literatury, brak zastosowania statusu publikacji, tzw. „szarej literatury” jako kryterium włączenia, braku przedstawienia wykazu badań włączonych oraz wykluczonych, braku oceny jakości badań włączonych do przeglądu, braku odpowiedniego wykorzystania jakości badań włączonych do przeglądu przy formułowaniu wniosków, braku oceny prawdopodobieństwa tendencyjności publikacyjnej, braku uwzględnienia konfliktu interesów oraz brak punktu za właściwe wykonanie metaanalizy wyników – w przeglądzie nie przeprowadzono metaanalizy).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Wniosek zakłada refundację riocyguatu w populacji pacjentów z PAH o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (...). Badania PATENT-1 dla wnioskowanej interwencji oraz SERAPHIN dla komparatora zostały przeprowadzone w populacji chorych z PAH bez zawężenia do konkretnej etiologii (w badaniu PATENT-1 było ok. 88% pacjentów o wnioskowanej etiologii, natomiast w badaniu SERAPHIN – ok. 84%)”;
- „Wyniki dla terapii skojarzonej riocyguatem z bosentanem z badania PATENT-1 powinny być interpretowane z dużą ostrożnością, ze względu na specyficzną konstrukcję badania (pacjenci włączani do badania przez przynajmniej 3 miesiące przyjmowali bosentan). Być może zatem populacja ta niedoskonale odzwierciedla populację ogólną — są to pacjenci, u których już zaobserwowano reakcję na bosentan (najprawdopodobniej prawidłową). Ten sam problem tyczy się badania SERAPHIN i terapii skojarzonej macytentanem i sildenafilem (w tym przypadku (w tej grupie znaleźli się pacjenci, którzy najprawdopodobniej pozytywnie zareagowali na sildenafil). Należy jednak zaznaczyć, że randomizacja następowała prawidłowo tj. pacjenci, którzy poprzednio przyjmowali bosentan czy sildenafil zostali uwzględnieni w obu grupach — interwencji i komparatora. Aby zatem przedstawić wyniki jak najodpowiedniej zdecydowano się uwzględniać jedynie porównania, w których w obu grupach przyjmowana była terapia podstawowa, w obu grupach nie była przyjmowana terapia podstawowa oraz w całkowitych grupach pacjentów włączonych do badania. Tym sposobem z badania PATENT-1 wykorzystano porównanie riocyguat + bosentan vs bosentan, riocyguat w monoterapii vs placebo (bez terapii podstawowej) oraz riocyguat w monoterapii lub w terapii skojarzonej vs placebo (z terapią podstawową lub bez). Analogicznie z badania SERAPHIN zdecydowano się wykorzystać porównania macytentan + sildenafil vs sildenafil oraz macytentan w monoterapii lub terapii skojarzonej vs placebo (z terapią podstawową lub bez)”;
- „Ponieważ wnioskowano o refundację monoterapii riocyguatem i terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem, starano się przeprowadzić analizę na danych przedstawionych dla tych właśnie subpopulacji. Często jednak nie było to możliwe (głównie w analizie bezpieczeństwa), a tam gdzie było

możliwe — analiza drugorzędowych punktów końcowych z badania PATENT-1 – wyniki pochodziły z abstraktu konferencyjnego. Należy również zaznaczyć, że nie przedstawiono charakterystyki subpopulacji pacjentów z dodatkową terapią przeciw PAH, co może dodatkowo utrudniać wnioskowanie”;

- „Należy również zaznaczyć, że terapie przyjmowane przez pacjentów, w badaniach PATENT-1 i SERAPHIN nie były zawężone do bosentanu lub sildenafilu, lecz były to wszystkie leki z grupy ERA, a w przypadku pacjentów z badania SERAPHIN wyniki przedstawiono tylko dla pacjentów z leczeniem dodatkowym (lekami z grupy PDE-5i i prostanoidami). Przy czym w obu grupach przeważały terapie bosentanem lub sildenafilem”;
- „Sponsorowanie badań zarówno w przypadku rozważanej interwencji, jak i komparatorów (bezpośredniego i pomocniczych) przez ich producentów — obniża to wiarygodność danych, przy czym w sytuacji, kiedy dotyczy to wszystkich analizowanych produktów, nie powinno mieć dużego wpływu na wyniki analizy porównawczej”;
- „W części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz metody zaślepienia”;
- „W badaniu SUPER brak jednoznaczności odnośnie do populacji, dla której podawano wyniki testu 6MWD”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- odnalezione badania nie odpowiadały w pełni kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego, m.in. w zakresie:
  - ✓ w badaniach w których odnaleziono informację na temat klasy czynnościowej WHO osób włączonych, charakterystyka wyjściowa wskazywała, że włączane były osoby z każdej klasy czynnościowej, nie mniej jednak przeważającą większość stanowiły osoby w klasie II oraz III, tzn. zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego;
  - ✓ w żadnym ze zidentyfikowanych badań nie zawarto warunku, tj. brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym tęście hemodynamicznym wykonanym uprzednio lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy, pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym tęście hemodynamicznym;
  - ✓ w żadnym ze zidentyfikowanych badań nie zawarto warunku, tj. nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako leczenie początkowe (w przypadku riociguatu stosowanego w monoterapii) oraz nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP (w przypadku riociguatu stosowanego w skojarzeniu z bosentanem).

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 58 oraz 88-89):**

- „(...) brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotowe interwencje z komparatorem. (...) Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich oraz analizy jakościowej. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością. Należy jednak zaznaczyć, że tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą sierocą, co uzasadnia wnioskowanie w oparciu o ograniczone dane naukowe”;

Komentarz analityków Agencji: przeprowadzenie wspomnianego porównania pośredniego było możliwe jedynie dla punktu końcowego jakim jest zmiana dystansu w tęście 6-minutowego marszu (6MWD);

- „(...) mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa riociguatu, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 443 pacjentów. Badanie charakteryzowało się jednak

wysoką jakością. Odnaleziono również tylko jedno badanie opisowe dot. skuteczności praktycznej riocyguatu”;

- „Dość dużym ograniczeniem jest brak analizy ilościowej dla większości punktów końcowych. Jednak jej przeprowadzenie nie było możliwe, toteż wnioskowanie jest oparte w dużej mierze na analizie jakościowej. Należy przy tym zaznaczyć, że wskazaniem jest choroba rzadka, co wydaje się usprawiedliwiać wnioskowanie w oparciu o tego typu analizę”;
- „Dodatkowym ograniczeniem jest duża trudność w interpretacji wyników porównania pośredniego. Porównanie przeprowadzono z uwzględnieniem grup, w których dystans w teście 6MWD mógł ulec stabilizacji, ponieważ odpowiednie leki zaczęto podawać przed rozpoczęciem badania”;
- „(...) interpretacja wyników z porównania pośredniego powinna być bardzo ostrożna, ze względu na kilka czynników”:
  - ✓ stosunkowo niską jakość danych porównań wykorzystanych do porównania interwencji i komparatora tj. sildenafil vs placebo oraz sildenafil vs bosentan;
  - ✓ „możliwe rozbieżności w wynikach dla testu 6MWD pomiędzy grupami przyjmującymi bosentan i sildenafil w badaniach pomostowych i w badaniach, w których pacjenci już na etapie włączenia do badania przyjmowali przez przynajmniej 3 miesiące bosentan lub sildenafil; w badaniach, w których włączano pacjentów nieleczonych terapią przeciw PAH i w momencie rozpoczęcia podano sildenafil lub bosentan (SERAPH i SUPER) wyniki dla zmiany dystansu w teście 6MWD mogą być odpowiednio wyższe niż wyniki dla odpowiednich grup z badań PATENT-1 lub SERAPHIN, w których pacjenci ww. terapię otrzymywali już przez jakiś czas, przez co poziom 6MWD mógł się stabilizować; zmiana wyniku 6MWD w tych grupach może być zatem odpowiednio niższa”;
  - ✓ „różny horyzont w badaniu — przede wszystkim pomiędzy badaniem PATENT-1 a badaniem SERAPHIN (12 tyg. vs 6 msc.)”;
  - ✓ „możliwe niezgodności w dawkowaniu sildenafilu w badaniach — w badaniu SERAPHIN nie opisano sposobu dawkowania sildenafilu, w badaniu SERAPH była to dawka 50 mg BID przez 4 tyg., a następnie 50 mg TID przez kolejne 12 tyg., z badania SUPER wykorzystano natomiast wyniki dla riocyguatu w dawce 20 mg, ze względu na dawkowanie wg ChPL Revatio”;
  - ✓ inne możliwe rozbieżności w wynikach wynikające z heterogeniczności klinicznej i metodycznej badań”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- wybrany przez Wnioskodawcę komparator dla ocenianych interwencji, sildenafil + macytentan, zgodnie z aktualnie refundowanymi programami lekowymi dotyczącymi leczenia TNP, może być zastosowany jedynie u osób z III klasą czynnościową WHO, więc w opinii analityków nie może być komparatorem dla osób z II klasą czynnościową, którzy wg wnioskowanego programu lekowego mogą być kwalifikowani do leczenia riocyguatem w monoterapii;
- oprócz porównania pośredniego ocenianych interwencji z komparatorem, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla porównania riocyguat + bosentan (RIO+BOS) versus bosentan w monoterapii (BOS), dostępnych w badaniu PATENT-1. Nie mniej jednak należy zauważyć, że zarówno w grupie RIO+BOS, jak i BOS pacjenci przyjmowali jakikolwiek lek z grupy antagonistów receptora endoteliny (jednak w większości przypadków był to bosentan). Dodatkowo, według wyników ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę, bosentan w monoterapii, nie został wymieniony jako lek stosowany w II rzucie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w praktyce klinicznej. Jest jednak dostępny jako opcja leczenia II rzutu TNP aktualnie refundowanym programie lekowym B.31.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie klinicznej wnioskodawcy, analiza skuteczności eksperymentalnej została przedstawiona z wykorzystaniem badań: PATENT-1, SERAPHIN, SERAPH oraz SUPER. Badanie SERAPH oraz SUPER zostały wykorzystane jako badania pomostowe umożliwiające porównanie pośrednie ocenianej interwencji z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem (sildenafil + macytentan). Skuteczność praktyczna ocenianej interwencji została przedstawiona na podstawie wyników badania *Sulica 2015*.

Interpretowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa należy dokonywać mając na uwadze ograniczenia badań przedstawione w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*, ograniczenia analizy wskazane w rozdziale 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy* oraz poniższe rozwinięcia skrótów zastosowane przy opisie wyników skuteczności w AKL wnioskodawcy:

- RIO 2,5 mg w kontekście badania PATENT-1 – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały riociguat (w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie) – część z tych osób przyjmowała jednocześnie lek z grupy antagonistów receptora endoteliny (w większości przypadków był to bosentan);
- PLC w kontekście grupy RIO 2,5 mg (badanie PATENT-1) – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały placebo – część z tych osób przyjmowała jednocześnie lek z grupy antagonistów receptora endoteliny (w większości przypadków był to bosentan);
- RIO mono w kontekście badania PATENT-1 – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały riociguat (w maksymalnej dawce 1,5 lub 2,5 mg trzy razy dziennie) – żadna z tych osób nie przyjmowała dodatkowego leczenia na TNP;
- PLC w kontekście grupy RIO mono (badanie PATENT-1) – wyniki dla grupy osób, które nie przyjmowały żadnego leczenia w ramach terapii TNP;
- RIO+BOS w kontekście badania PATENT-1 – wyniki dla grupy osób, które oprócz riociguatu (w maksymalnej dawce 1,5 lub 2,5 mg trzy razy dziennie) przyjmowały lek z grupy antagonistów receptora endoteliny (w większości przypadków był to bosentan);
- BOS w kontekście badania PATENT-1 – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały placebo oraz jednocześnie lek z grupy antagonistów receptora endoteliny (w większości przypadków był to bosentan);
- MAC – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały macytentan (w dawce 3 lub 10 mg raz dziennie) – część z tych osób przyjmowała jednocześnie lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil;
- PLC w kontekście MAC (badanie SERAPHIN) – wyniki dla grupy osób, które oprócz placebo przyjmowały lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil;
- MAC+SIL w kontekście badania SERAPHIN – wyniki dla grupy osób, które oprócz macytentanu (w dawce 3 lub 10 mg raz dziennie) przyjmowały lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil;
- SIL w kontekście MAC+SIL (badanie SERAPHIN) – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały placebo oraz jednocześnie lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

#### ❖ **Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) wraz z wynikiem porównania pośredniego**

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie riociguatu stosowanego w monoterapii z macytentanem stosowanym w skojarzeniu z sildenafilem. Porównanie badań PATENT-1 z SERAPHIN przeprowadzono z wykorzystaniem badania pomostowego SUPER. Porównanie to wskazuje na nieistotną statystycznie mniejszą zmianę dystansu w teście 6-minutowego marszu w grupie stosującej riociguat

w monoterapii w porównaniu do macytentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem (MD=-27,30 [95%CI: - 61,21; 6,61]).

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono również porównanie pośrednie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem w porównaniu do macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem. Porównanie badań PATENT-1 z SERAPHIN przeprowadzono z wykorzystaniem badania pomostowego SERAPH. Porównanie to wskazuje na nieistotną statystycznie mniejszą zmianę dystansu w teście 6-minutowego marszu w grupie stosującej riocyguat z bosentanem w porównaniu do macytentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem (MD=-57,30 [95%CI: -120,46; 5,86]).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) wraz z wynikami porównania pośredniego**

Badanie	Horyzont	Interwencja	N	Średnia	SD	MD (95% CI)
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	254	30,00	66,00	<b>36,00 (18,93; 53,07); p&lt;0,0001</b>
		PLC	126	-6,00	86,00	
PATENT-1	12 tyg.	RIO mono	12	32,00	74,00	<b>38,00 (13,07; 62,94); p=0,0032</b>
		PLC	66	-6,00	88,00	
PATENT-1	12 tyg.	RIO+BOS	113	23,00	51,00	23,40 (-0,65; 47,45); p=0,0583
		BOS	54	-0,40	83,00	
SERAPHIN	Ok. 24 tyg.	MAC	242	12,50	83,54	<b>21,90 (5,56; 38,24); p=0,0089</b>
		PLC	249	-9,40	100,59	
SERAPHIN	Ok. 24 tyg.	MAC+SIL	154	17,90	82,26	<b>25,70 (7,04; 44,36); p=0,0073</b>
		SIL	154	-7,80	84,81	
<b>PORÓWNANIE POŚREDNIE</b>						
SUPER	12 tyg.	PLC	70	1,60	38,67	<b>-39,60 (-53,02; -26,18); p&lt;0,0001</b>
		SIL	69	41,20	41,96	
SERAPH	16 tyg.	BOS	12	59,00	53,02	-55,00 (-110,34; 0,34); p=0,0637
		SIL	13	114,00	85,54	
Porównanie: RIO vs MAC + SIL						-27,30 (-61,21; 6,61)
Porównanie: RIO + BOS vs MAC + SIL						-57,30 (-120,46; 5,86)

#### ❖ Zmiana naczyniowego oporu płucnego

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-214,00 [95%CI: -282,75; -145,25]; p<0,0001),
- istotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-276,00 [95%CI: -385,68; -166,32]; p<0,0001),
- istotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-128,00 [95%CI: -213,03; -42,97]; p=0,0037).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- nieistotną statystycznie przewagę MAC w porównaniu do PLC w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-44,50 [95%CI: -59,57; -29,43]; p<0,0001).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zmiana naczyniowego oporu płucnego

Badanie	Horyzont	Interwencja	N	Średnia	SD	MD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	232	-223,00	260,00	<b>-214,00 (-282,75; -145,25); p&lt;0,0001</b>
		PLC	107	-9,00	317,00	
PATENT-1	12 tyg.	RIO mono	115	-259,00	296,00	<b>-276,00 (-385,68; -166,32); p&lt;0,0001</b>
		PLC	55	17,00	361,00	
PATENT-1	12 tyg.	RIO+BOS	100	-174,00	202,00	<b>-128,00 (-213,03; -42,97); p=0,0037</b>
		BOS	48	-46,00	266,00	
SERAPHIN	12 tyg.	MAC	48	71,30	33,58	<b>-44,50 (-59,57; -29,43); p&lt;0,0001</b>
		PLC	50	115,80	42,21	

❖ **Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)**

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (MD=-430,00 [95%CI: -724,86; -135,14]; p=0,0045),
- istotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (MD=-633,00 [95%CI: -959,38; -306,62]; p=0,0002),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (MD=-82,00 [95%CI: -571,80; 407,80]; p=0,7433).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)

Badanie	Horyzont	Interwencja	N	Średnia	SD	MD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	228	-198,00	1721,00	<b>-430,00 (-724,86; -135,14); p=0,0045</b>
		PLC	106	232,00	1011,00	
PATENT-1	12 tyg.	RIO mono	113	-443,00	1233,00	<b>-633,00 (-959,38; -306,62); p=0,0002</b>
		PLC	54	190,00	878,00	
PATENT-1	12 tyg.	RIO+BOS	98	90,00	2212,00	<b>-82,00 (-571,80; 407,80); p=0,7433</b>
		BOS	46	172,00	759,00	

❖ **Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga**

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga (MD=-0,50 [95%CI: -0,92; -0,08]; p=0,0208),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga (MD=-0,42 [95%CI: -1,02; 0,18]; p=0,1727),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga (MD=-0,60 [95%CI: -1,24; 0,04]; p=0,0672).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga

Badanie	Horyzont	Interwencja	N	Średnia	SD	MD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	254	-0,40	1,70	<b>-0,50 (-0,92; -0,08); p=0,0208</b>
		PLC	126	0,10	2,10	
PATENT-1	12 tyg.	RIO mono	123	-0,40	1,60	-0,42 (-1,02; 0,18); p=0,1727
		PLC	66	0,02	2,20	
PATENT-1	12 tyg.	RIO+BOS	113	-0,40	1,90	-0,60 (-1,24; 0,04); p=0,0672
		BOS	54	0,20	2,00	

❖ **Zmiana jakości życia – EQ-5D**

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z pomiarem EQ-5D (MD=0,06 [95%CI: 0,00; 0,12]; p=0,0528),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z pomiarem EQ-5D (MD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11]; p=0,6658),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z pomiarem EQ-5D (MD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,16]; p=0,1216).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zmiana jakości życia – EQ-5D

Badanie	Horyzont	Interwencja	N	Średnia	SD	MD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	253	0,03	0,24	0,06 (0,00; 0,12); p=0,0528
		PLC	124	-0,03	0,30	
PATENT-1	12 tyg.	RIO mono	123	0,01	0,30	0,02 (-0,07; 0,11); p=0,6658
		PLC	64	-0,01	0,30	
PATENT-1	12 tyg.	RIO+BOS	112	0,04	0,20	0,07 (-0,02; 0,16); p=0,1216
		BOS	54	-0,03	0,30	

❖ **Zmiana jakości życia – kwestionariusz LPH**

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z kwestionariuszem LPH (MD=-6,40 [95%CI: -10,33; -2,47]; p=0,0015),
- istotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z kwestionariuszem LPH (MD=-7,60 [95%CI: -13,04; -2,16]; p=0,0068),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z kwestionariuszem LPH (MD=-4,60 [95%CI: -10,73; 1,53]; p=0,1433).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmiana jakości życia – kwestionariusz LPH

Badanie	Horyzont	Interwencja	N	Średnia	SD	MD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	247	-6,00	18,00	<b>-6,40 (-10,33; -2,47); p=0,0015</b>
		PLC	122	0,40	18,20	
PATENT-1	12 tyg.	RIO mono	120	-5,50	20,10	<b>-7,60 (-13,04; -2,16); p=0,0068</b>

Badanie	Horyzont	Interwencja	N	Średnia	SD	MD (95% CI); p - wartość
		PLC	65	2,10	16,80	
PATENT-1	12 tyg.	RIO+BOS	110	-6,30	14,00	-4,60 (-10,73; 1,53); p=0,1433
		BOS	51	-1,70	20,20	

#### ❖ Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotnie statystycznie większą szansę zmiany klasy czynnościowej WHO na niższą w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=1,57 [95%CI: 0,87; 2,81]; p=0,1314).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie większą szansę zmiany klasy czynnościowej WHO na niższą w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=1,85 [95%CI: 1,15; 2,95]; p=0,0102).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą

Badanie	Horyzont	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI); p - wartość	RD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	53/254 (20,9%)	OR = 1,57 (0,87; 2,81); p=0,1314	RD = 6,47 (-1,46; 14,39); p=0,1099
		PLC	18/125 (14,4%)		
SERAPHIN	ok.24 tyg.	MAC	53/242 (21,9%)	OR = 1,85 (1,15; 2,95); p=0,0102	RD = 8,75 (2,07; 15,43); p=0,0102
		PLC	33/251 (13,1%)		

#### ❖ Pogorszenie kliniczne

Pogorszenie kliniczne w badaniu PATENT-1 jest złożonym punktem końcowym, który definiowano, jako wystąpienie przynajmniej jednego ze zdarzeń:

- zgon z dowolnej przyczyny,
- przeszczep serca lub płuc,
- septostomia przedsiolkowa,
- hospitalizacja z powodu przetrwałego pogorszenia TNP,
- rozpoczęcie nowej terapii specyficznej przeciw TNP (ERA, prostanoidy lub PDE-5i) lub zmiana w dotychczasowym leczeniu prostanoidami (np. zwiększenie liczby inhalacji) z powodu pogorszenia TNP,
- przetrwały spadek > 15% od wartości wyjściowej lub > 30% od poprzedniej zbadanej w dystansie 6-minutowego marszu spowodowany pogorszeniem TNP; utrzymanie się spadku musiało być potwierdzone przez kolejny pomiar po 14 dniach; w przypadku, gdy czas pomiędzy pierwszym zdarzeniem a wizytą końcową był mniejszy niż 14 dni, spadek był potwierdzany na wizycie końcowej,
- przetrwałe pogorszenie klasy WHO z powodu pogorszenia TNP; u pacjentów, u których nastąpił spadek WHO-FC z II lub III na IV, utrzymanie pogorszenia musiało być potwierdzone kolejną oceną po 14 dniach; w przypadku, gdy czas pomiędzy pierwszym zdarzeniem a wizytą końcową był mniejszy niż 14 dni, pogorszenie było potwierdzane na wizycie końcowej.

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia wszystkich zdarzeń, będących komponentami pogorszenia klinicznego, w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=0,18 [95%CI: 0,05; 0,68]; p=0,0114).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Pogorszenie kliniczne – riocyguat vs placebo

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI); p - wartość	RD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	Wszystkie zdarzenia	12 tyg.	RIO 2,5 mg	3/254 (1,2 %)	<b>0,18 (0,05; 0,68); p=0,0114</b>	<b>-5,17 (-9,63; -0,71); p=0,0231</b>
			PLC	8/126 (6,3 %)		
	Hospitalizacja związana z nadciśnieniem płucnym		RIO 2,5 mg	1/254 (0,4 %)	0,12 (0,01; 1,09); p=0,0597	-2,78 (-5,94; 0,38); p=0,0842
			PLC	4/126 (3,2 %)		
	Rozpoczęcie nowego leczenia przeciw nadciśnieniu płucnemu		RIO 2,5 mg	1/254 (0,4 %)	<b>0,10 (0,01; 0,83); p=0,0330</b>	<b>-3,57 (-7,07; -0,08); p=0,0450</b>
			PLC	5/126 (4,0 %)		
	Spadek 6MWD spowodowany nadciśnieniem płucnym		RIO 2,5 mg	1/254 (0,4 %)	0,25 (0,02; 2,73); p=0,2528	-1,19 (-3,51; 1,12); p=0,3121
			PLC	2/126 (1,6 %)		
	Wydłużające się pogorszenie WHO-FC z powodu nadciśnienia płucnego		RIO 2,5 mg	0/254 (0,0 %)	0,16 (0,01; 4,06); p=0,2699	-0,79 (-2,75; 1,16); p=0,4264
			PLC	1/126 (0,8 %)		
	zgon		RIO 2,5 mg	2/254 (0,8 %)	0,33 (0,05; 1,97); p=0,2221	-1,59 (-4,47; 1,28); p=0,2774
			PLC	3/126 (2,4 %)		

Zdarzenie związane z PAH lub zgon z dowolnej przyczyny w badaniu SERAPHIN jest złożonym punktem końcowym, który definiowano, jako wystąpienie przynajmniej jednego ze zdarzeń:

- zgon z dowolnej przyczyny,
- rozpoczęcie leczenia prostanoidem dożylnym lub podskórnym,
- przeszczep płuc,
- septostomia przedsionkowa lub
- pogorszenie TNP, definiowane jako wystąpienie wszystkich zdarzeń łącznie:
  - ✓ spadek wyniku 6MWD  $\geq 15\%$  od wartości wyjściowej, potwierdzony kolejnym testem przeprowadzonym innego dnia w ciągu kolejnych dwóch tygodni,
  - ✓ pogorszenie objawów TNP, oraz
  - ✓ potrzeba dodatkowej terapii przeciw TNP.

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia wszystkich zdarzeń, będących komponentami pogorszenia klinicznego, w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,53[95%CI: 0,37; 0,76]; p=0,0007).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Zdarzenia niepożądane związane z TNP lub zgon z dowolnej przyczyny – macytentan vs placebo**

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI); p - wartość	RD (95% CI); p - wartość
SERAPHIN	Wszystkie zdarzenia	ok. 24 tyg.	MAC	76/242 (31,4%)	<b>0,53 (0,37; 0,76); p=0,0007</b>	<b>-15,00 (-23,50; -6,49); p=0,0006</b>
			PLC	116/250 (46,4%)		
	Zgon z dowolnej przyczyny		MAC	16/242 (6,6%)	0,97 (0,48; 1,97); p=0,9334	-0,19 (-4,61; 4,23); p=0,9334
			PLC	17/250 (6,8%)		
	Rozpoczęcie leczenia prostanoidem		MAC	1/242 (0,4%)	0,17 (0,02; 1,41); p=0,1007	-1,99 (-4,05; 0,08); p=0,0590
			PLC	6/250 (2,4%)		
	Przeszczep płuca		MAC	0/242 (0,0%)	n.d.	0,00 (-0,79; 0,79); p=1,0000
			PLC	0/250 (0,0%)		
	Pogorszenie kliniczne		MAC	59/242 (24,4%)	<b>0,54 (0,37; 0,80); p=0,0022</b>	<b>-12,82 (-20,89; -4,75); p=0,0019</b>
			PLC	93/250 (37,2%)		

#### ❖ Skuteczność praktyczna – badanie *Sulica 2015*

Wyniki skuteczności praktycznej zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 71.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie klinicznej wnioskodawcy, analiza skuteczności eksperymentalnej została przedstawiona z wykorzystaniem badań: PATENT-1i SERAPHIN oraz osobni jako analiza bezpieczeństwa z badań jednoramiennych dotyczących ocenianej interwencji, tzn. PATENT-2, RESPITE.

Interpretowanie wyników skuteczności i bezpieczeństwa należy dokonywać mając na uwadze ograniczenia badań przedstawione w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*, ograniczenia analizy wskazane w rozdziale 4.1.4. *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy* oraz poniższe rozwinięcia skrótów zastosowane przy opisie wyników bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy:

- RIO 2,5 mg w kontekście badania PATENT-1 – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały riocyguat (w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie) – część z tych osób przyjmowała jednocześnie lek z grupy antagonistów receptora endoteliny (w większości przypadków był to bosentan);
- PLC w kontekście grupy RIO 2,5 mg (badanie PATENT-1) – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały placebo – część z tych osób przyjmowała jednocześnie lek z grupy antagonistów receptora endoteliny (w większości przypadków był to bosentan);
- MAC – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały macytentan (w dawce 3 lub 10 mg raz dziennie) – część z tych osób przyjmowała jednocześnie lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil;
- PLC w kontekście MAC (badanie SERAPHIN) – wyniki dla grupy osób, które oprócz placebo przyjmowały lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil;
- RIO w kontekście badania PATENT-2 – wyniki dla grupy osób, która na początku badania PATENT-2 przyjmowała riocyguat w monoterapii w dawce maksymalnej 1,5 lub 2,5 mg trzy razy dziennie (pod koniec

2-letniego okresu obserwacji, część z tych osób przeszła na leczenie skojarzone riocyguatem i lekiem z grupy antagonistów receptora endoteliny – głównie bosentanem, lub prostanoidami);

- terapia skojarzona w kontekście badania PATENT-2 – wyniki dla osób, które oprócz riocyguatu w dawce maksymalnej 1,5 lub 2,5 mg trzy razy dziennie przyjmowały również lek z grupy inhibitorów receptora endoteliny, głównie bosentan, lub prostanoidy (pod koniec 2-letniego okresu obserwacji, część z tych osób przeszła na leczenie riocyguatem w monoterapii);
- cała populacja w kontekście badania PATENT-2 – łączne wyniki dla osób z grupy RIO oraz terapii skojarzonej;
- RIO w kontekście badania RESPITE – wyniki dla osób, które przyjmowały riocyguat w maksymalnej dawce 2,5 mg trzy razy dziennie (część z pacjentów przyjmowała dodatkowo lek z grupy inhibitorów receptora endoteliny).

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

#### ❖ Dowolne zdarzenie niepożądane

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotnie statystycznie większą szansę wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=1,40 [95%CI: 0,74; 2,65]; p=0,3007).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,66[95%CI: 0,28; 1,58]; p=0,3497).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 23. Dowolne zdarzenia niepożądane

Badanie	Horyzont	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI); p - wartość	RD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	227/254 (89,4%)	1,40 (0,74; 2,65); p=0,3007	3,66 (-3,53; 10,85); p=0,3190
		PLC	108/126 (85,7%)		
SERAPHIN	ok. 24 tyg.	MAC	229/242 (94,6%)	0,66 (0,28; 1,58); p=0,3497	-1,76 (-5,42; 1,91); p=0,3475
		PLC	240/242 (94,6%)		

#### ❖ Poszczególne zdarzenia niepożądane

Przedstawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych ograniczono do wskazania tych z nich, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z którejkolwiek z badanych grup.

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: niestrawność (OR=2,70 [95%CI: 1,32; 5,54]; p=0,0067), niedokrwistość (OR=3,70 [95%CI: 1,08; 12,63]; p=0,0372),
- istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: kaszel (OR=0,43 [95%CI: 0,19; 0,97]; p=0,0432),
- nieistotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: ból głowy, obrzęki obwodowe, nudności, zawroty głowy, biegunka, wymioty,
- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: zapalenie górnych dróg oddechowych, duszność.

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie MAC w porównaniu do PLC, tj.: niedokrwistość (OR=4,59 [95%CI: 2,07; 10,18]; p=0,0002),



- nieistotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie MAC w porównaniu do PLC, tj.: ból głowy, obrzęki obwodowe, wymioty, zapalenie górnych dróg oddechowych,
- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie MAC w porównaniu do PLC, tj.: zawroty głowy, duszność, kaszel.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI); p - wartość	RD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	Ból głowy	12 tyg.	RIO 2,5 mg	69/254 (27,2%)	1,51 (0,90; 2,53); p=0,1207	7,32 (-1,53; 16,18);p=0,1050
			PLC	25/126 (19,8%)		
SERAPHIN	Ból głowy	ok. 24 tyg.	MAC	33/242 (13,6%)	1,63 (0,92; 2,88); p=0,0940	4,80 (-0,78; 10,38);p=0,0916
			PLC	22/249 (8,8%)		
PATENT-1	Niestrawność	12 tyg.	RIO 2,5 mg	48/254 (18,9%)	<b>2,70 (1,32; 5,54);</b> <b>p=0,0067</b>	<b>10,96 (4,22; 17,70);</b> <b>p=0,0014</b>
			PLC	10/126 (7,9%)		
PATENT-1	Obrzęki obwodowe	12 tyg.	RIO 2,5 mg	44/254 (17,3%)	1,68 (0,88; 3,19); p=0,1158	6,23 (-0,98; 13,41);p=0,0906
			PLC	14/126 (11,1%)		
SERAPHIN	Obrzęki obwodowe	ok. 24 tyg.	MAC	44/242 (18,2%)	1,01 (0,64; 1,59); p=0,9749	0,11 (-6,71; 6,93);p=0,9749
			PLC	45/249 (18,1%)		
PATENT-1	Nudności	12 tyg.	RIO 2,5 mg	40/254 (15,7%)	1,29 (0,69; 32,40); p=0,4306	3,05 (-4,29; 10,39);p=0,4154
PATENT-1	Zawroty głowy	12 tyg.	RIO 2,5 mg	40/254 (15,7%)	1,38 (0,73; 2,61); p=0,3176	3,84 (-3,37; 11,06);p=0,2964
			PLC	15/126 (11,9%)		
SERAPHIN	Zawroty głowy	ok. 24 tyg.	MAC	26/242 (10,7%)	0,99 (0,56; 1,75); p=0,9716	-0,10 (-5,59; 5,39);p=0,9716
			PLC	27/249 (10,8%)		
PATENT-1	Biegunka	12 tyg.	RIO 2,5 mg	35/254 (13,8%)	1,39 (0,71; 2,73); p=0,3405	3,46 (-3,33; 10,26);p=0,3180
			PLC	13/126 (10,3%)		
PATENT-1	Wymioty	12 tyg.	RIO 2,5 mg	26/254 (10,2%)	1,19 (0,57; 2,50); p=0,6414	1,51 (-4,67; 7,69);p=0,6329
			PLC	11/126 (8,7%)		
PATENT-1	Zapalenie górnych dróg oddechowych	12 tyg.	RIO 2,5 mg	26/254 (10,2%)	0,91 (0,46; 31,82); p=0,7937	-0,87 (-7,51; 5,76);p=0,7960
			PLC	14/126 (11,1%)		
SERAPHIN	Zapalenie górnych dróg oddechowych	ok. 24 tyg.	MAC	34/242 (14,0%)	1,40 (0,81; 2,42); p=0,2238	3,61 (-2,19; 9,40);p=0,2225
			PLC	26/249 (10,4%)		
PATENT-1	Niedokrwistość	12 tyg.	RIO 2,5 mg	21/254 (8,3%)	<b>3,70 (1,08; 12,63);</b> <b>p=0,0372</b>	<b>5,89 (1,58; 10,19);</b> <b>p=0,0074</b>
			PLC	3/126 (2,4%)		
SERAPHIN	Niedokrwistość	ok. 24 tyg.	MAC	32/242 (13,2%)	<b>4,59 (2,07; 10,18);</b> <b>p=0,0002</b>	<b>10,01 (5,21; 14,81);</b> <b>p&lt;0,0001</b>
			PLC	8/249 (3,2%)		
PATENT-1	Duszność	12 tyg.	RIO 2,5 mg	16/254 (6,3%)	0,54 (0,25; 1,14); p=0,1058	-1,06 (-11,06; 1,44);p=0,1312
			PLC	14/126 (11,1%)		
SERAPHIN	Duszność	ok. 24 tyg.	MAC	18/242 (7,4%)	0,83 (0,43; 1,59); p=0,5719	-1,40 (-6,23; 3,44);p=0,5709
			PLC	22/249 (8,8%)		
PATENT-1	Kaszel	12 tyg.	RIO 2,5 mg	12/254 (4,7%)	<b>0,43 (0,19; 0,97);</b> <b>p=0,0432</b>	-5,59 (-11,51; 0,32);p=0,0640
			PLC	13/126 (10,3%)		
SERAPHIN	Kaszel	ok. 24 tyg.	MAC	21/242 (8,7%)	0,69 (0,39; 1,25); p=0,2229	-3,37 (-8,75; 2,01);p=0,2194
			PLC	30/249 (12,0%)		

#### ❖ Zgon z dowolnej przyczyny

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=0,33 [95%CI: 0,05; 1,97]; p=0,2221).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,97 [95%CI: 0,48; 1,97]; p=0,9334).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zgon z dowolnej przyczyny

Badanie	Horyzont	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI); p - wartość	RD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	2/254 (0,8 %)	0,33 (0,05; 1,97); p=0,2221	-1,59 (-4,47; 1,28); p=0,2774
		PLC	3/126 (2,4 %)		
SERAPHIN	ok. 24 tyg.	MAC	16/242 (6,6 %)	0,97 (0,48; 1,97); p=0,9334	-0,19 (-4,61; 4,23); p=0,9334
		PLC	17/250 (6,8 %)		

## ❖ Hospitalizacja związana z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę hospitalizacji związanej z TNP w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=0,12 [95%CI: 0,01; 1,09]; p=0,0597).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie mniejszą szansę hospitalizacji związanej z TNP w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,49 [95%CI: 0,33; 0,75]; p=0,0010).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Hospitalizacja związana z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Badanie	Horyzont	Interwencja	n/N (%)	OR (95% CI); p - wartość	RD (95% CI); p - wartość
PATENT-1	12 tyg.	RIO 2,5 mg	1/254 (0,4 %)	0,12 (0,01; 1,09); p=0,0597	-2,78 (-5,94; 0,38); p=0,0842
		PLC	4/126 (3,2 %)		
SERAPHIN	ok. 24 tyg.	MAC	45/242 (18,6 %)	<b>0,49 (0,33; 0,75); p=0,0010</b>	<b>-13,00 (-20,57; 5,44); p=0,0008</b>
		PLC	79/250 (31,6 %)		

## ❖ Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

## Badanie PATENT-2

## Zdarzenia niepożądane

Dane z badania PATENT-2 wskazują, że dowolne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 98% wszystkich badanych: u 96% osób przyjmujących RIO oraz u 99% osób przyjmujących terapię skojarzoną.

Zdarzenia niepożądane występujące u > 15% całkowitej badanej populacji to: zapalenie jamy nosowej i gardła, zawroty głowy, obrzęk obwodowy, kaszel, biegunka, bóle głowy, nudności, wymioty, duszność oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

Ważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u > 5% całkowitej badanej populacji to: niedociśnienie oraz omdlenie.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Cała populacja, n/N (%)	RIO, n/N (%)	Terapia skojarzona, n/N (%)
PATENT-2	Dowolne zdarzenia niepożądane	139	388/396 (98%)	190/197 (96%)	198/199 (99%)
	<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;15% całkowitej populacji</b>				
	Zapalenie jamy nosowej i gardła	139	118/396 (30%)	53/197 (27%)	65/199 (33%)
	Zawroty głowy		101/396 (26%)	50/197 (25%)	51/199 (26%)
	Obrzęk obwodowy		98/396 (25%)	42/197 (21%)	56/199 (28%)
Kaszel	88/396 (22%)		45/197 (23%)	43/199 (22%)	

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Cała populacja, n/N (%)	RIO, n/N (%)	Terapia skojarzona, n/N (%)	
	Biegunka		84/396 (21%)	28/197 (14%)	56/199 (28%)	
	Bóle głowy		82/396 (21%)	29/197 (15%)	53/199 (27%)	
	Nudności		76/396 (19%)	27/197 (14%)	49/199 (25%)	
	Wymioty		67/396 (17%)	26/197 (13%)	41/199 (21%)	
	Duszność		64/396 (16%)	25/197 (13%)	39/199 (20%)	
	Infekcje górnych dróg oddechowych		64/396 (16%)	43/197 (22%)	21/199 (11%)	
	<b>Ważne zdarzenia niepożądane &gt;5% populacji ogólnej</b>					
	Niedociśnienie	139	51/396 (13%)	21/197 (11%)	30/199 (15%)	
	Omdlenie		38/396 (10%)	11/197 (6%)	27/199 (14%)	
	<b>Inne ważne zdarzenia niepożądane</b>					
	Krwiotłucie lub krwotok płucny	139	30/396 (8%)	18/197 (9%)	12/199 (6%)	
	Zdarzenia niepożądane zw. z lekiem		232/396 (59%)	104/197 (53%)	128/199 (64%)	
	Poważne zdarzenia niepożądane		238/396 (60%)	103/197 (52%)	135/199 (68%)	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	45/396 (11%)		14/197 (7%)	31/199 (16%)		

#### Zdarzenia związane z pogorszeniem klinicznym

Dane z badania PATENT-2 wskazują, że pogorszenie kliniczne wystąpiło u 27% całej badanej populacji: u 25% osób przyjmujących RIO oraz u 29% osób przyjmujących terapię skojarzoną.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zdarzenia związane z pogorszeniem klinicznym

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	Cała populacja, n/N (%)	RIO, n/N (%)	Terapia skojarzona, n/N (%)
PATENT-2	Pacjenci z pogorszeniem klinicznym	139	108/396 (27%)	50/197 (25%)	58/199 (29%)
	Przeszczep serca lub płuc		3/396 (1%)	0/197 (0%)	3/199 (2%)
	Hospitalizacja związana z TNP		46/396 (12%)	16/197 (8%)	30/199 (15%)
	Rozpoczęcie nowego leczenia przeciw TNP		72/396 (18%)	37/197 (19%)	35/199 (18%)
	Spadek 6MWD z powodu nadciśnienia płucnego		13/396 (3%)	5/197 (3%)	8/199 (4%)
	Przetrwałe pogorszenie WHO-FC z powodu nadciśnienia płucnego		10/396 (3%)	4/197 (2%)	6/199 (3%)
	Zgon		50/396 (13%)	22/197 (11%)	28/199 (14%)

#### Prawdopodobieństwo zgonu i pogorszenia klinicznego

Wyniki badania PATENT-2 wskazują, że w grupie całej badanej populacji, prawdopodobieństwo zgonu wyniosło 3% w 1 roku, 7% w 2 roku oraz 12% w 3 roku obserwacji, natomiast prawdopodobieństwo pogorszenia klinicznego wyniosło 12% w 1 roku, 21% w 2 roku oraz 28% w 3 roku obserwacji.

W grupie RIO prawdopodobieństwo zgonu wyniosło 3% w 1 roku oraz 9% w 2 roku obserwacji.

W grupie terapii skojarzonej prawdopodobieństwo zgonu wyniosło 3% w 1 roku oraz 8% w 2 roku obserwacji.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Prawdopodobieństwo zgonu i pogorszenia klinicznego (badanie PATENT-2)**

Interwencja	Horyzont	N	Prawdopodobieństwo zgonu, (%)	N	Prawdopodobieństwo pogorszenia klinicznego, (%)
Cała populacja	1 rok	359	3%	336	12%
	2 lata	289	7%	253	21%
	3 lata	155	12%	128	28%
RIO	1 rok	154	3%	b.d.	b.d.
	2 lata	91	9%	b.d.	b.d.
Terapia skojarzona	1 rok	156	3%	b.d.	b.d.
	2 lata	77	8%	b.d.	b.d.

### Badanie RESPITE

Wyniki badania RESPITE wskazują, że brak pogorszenia klinicznego wystąpił u 34% osób z grupy RIO, poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 16% osób z grupy RIO, natomiast poważne zdarzenia niepożądane związane z lekiem wystąpiły u 3% osób z grupy RIO.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa**

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont	RIO, n/N (%)
RESPITE	Brak pogorszenia klinicznego	24 tyg.	16/47 (34%)
	Poważne zdarzenia niepożądane		10/61 (16%)
	Poważne zdarzenia niepożądane związane z lekiem		2/61 (3%)

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Adempas, działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ), to:

- zaburzenia układu nerwowego w postaci: zawroty głowy, ból głowy,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, oraz
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: obrzęk obwodowy.

Wśród specjalnych ostrzeżeń w ChPL Adempas zamieszczono m.in. informacje tj.:

- leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogarszać stan sercowo-naczyniowy pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych. Z tego powodu, podawanie riocyguatu takim pacjentom nie jest zalecane;

- u pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, tj. niedawne epizody ciężkiego krwiotłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej (u tych pacjentów należy unikać stosowania riocyguatu);
- riocyguat posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na pacjentów z określonymi chorobami towarzyszącymi. Riocyguatu nie wolno stosować u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 95 mmHg. Pacjenci w wieku powyżej 65 lat są bardziej zagrożeni niedociśnieniem;
- dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych i dlatego produkt leczniczy Adempas nie jest zalecany u tych pacjentów. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek byli włączani do kluczowych badań. U tych pacjentów występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki;
- brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) – riocyguat jest przeciwwskazany u tych pacjentów;
- produkt leczniczy Adempas jest przeciwwskazany w ciąży;
- stężenia riocyguatu w osoczu krwi osób palących są zmniejszone w porównaniu do niepalących. U pacjentów, którzy rozpoczynają lub rzucają palenie podczas leczenia riocyguatem może być konieczne dostosowywanie dawki;
- nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności riocyguatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych klinicznych. Dane niekliniczne wskazują działanie niepożądane na rosnące kości.

Dnia 16.11.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano komunikatów, które nie zostałyby przedstawione w AKL wnioskodawcy.

Na stronie URPL odnaleziono informację, że pacjenci z nadciśnieniem płucnym powiązany z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc nie powinni być leczeni riocyguatem.

### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono porównania bezpośredniego ocenianych interwencji z wybranym komparatorem. Przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem badań pomostowych było możliwe tylko dla jednego punktu końcowego. Nie odnaleziono badań, w których charakterystyka pacjentów odpowiadałaby w pełni kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Dodatkowo, wybrany przez wnioskodawcę komparator, sildenafil + macytentan, schemat, który może być zastosowany u osób z III klasą czynnościową WHO, nie jest komparatorem dla osób z II klasą czynnościową WHO, którzy zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego mogą być kwalifikowani do monoterapii riocyguatem

## 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

##### Cel analizy

Według autorów analizy wnioskodawcy „Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Adempas (riocyguat) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. *Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem* (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

##### Technika analityczna

- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*, CMA)

##### Porównywane interwencje

- Adempas (riocyguat) w monoterapii oraz w skojarzeniu z bosentanem,
- Macytentan w skojarzeniu z sildenafilem.

##### Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- perspektywa wspólna, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy.

W przypadku niniejszej analizy, dotyczącej finansowania w ramach programu lekowego, perspektywy te są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy. Perspektywa wspólna nie została wyodrębniona, zaś wyniki uzyskane z perspektywy płatnika można traktować jako tożsame także dla perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

- 22 miesiące (z uwzględnieniem średniej liczby dni w miesiącu wynoszącej 30,5 dnia).

##### Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dane odnoszące się do skuteczności klinicznej Adempasu zaczerpnięto z AKL wnioskodawcy.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono efektów zdrowotnych ze względu na brak różnic między porównywanymi technologiami w zakresie skuteczności klinicznej.

##### Uwzględnione koszty

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów pojedynczych opakowań leków: (riocyguat, bosentan, macytentan, sildenafil), uznając, że pozostałe koszty wykonywania badań diagnostycznych w ramach porównywanych terapii, monitorowania terapii, leczenia działań niepożądanych, podania leków, nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

### Dyskontowanie

W ramach analizy podstawowej AE wnioskodawcy, wykorzystano 5% stopę dyskontowania dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy, natomiast koszty ponoszone w ciągu pierwszego roku nie były dyskontowane. W związku z tym, że przedmiotem analizy wnioskodawcy nie było oszacowanie różnic w zakresie efektów zdrowotnych, zatem nie zachodzi sytuacja wymagająca dyskontowania wyników zdrowotnych oraz przedstawienia wyników analizy wrażliwości dla konsekwencji zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości w jednym ze scenariuszy testowano wpływ wartości stopy dyskontowania na wyniki, przyjmując stopę dyskontowania kosztów równą 0% (brak dyskontowania kosztów także z drugiego roku).

### Inne założenia

Schematy dawkowania leków w analizie były zgodne z ChPL tych leków. Wnioskodawca założył wzrost dawki riocyguatu w pierwszym okresie stosowania.

W modelu ekonomicznym wnioskodawca nie wykorzystywał żadnych parametrów klinicznych oraz parametrów dotyczących użyteczności, zatem nie przeprowadzono przeglądu systematycznego w tym zakresie.

Wnioskodawca przyjął założenie, że zastosowanie jednego leku z grupy ERA: macytentanu bądź ambrisentanu, nie wpływa istotnie na zakres dodatkowych korzyści klinicznych wynikających z dołączenia riocyguatu.

Konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci będą przyjmować maksymalną dawkę riocyguatu. W rzeczywistości część z nich może stosować dawkę niższą niż maksymalna.

Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie riocyguatem od najmniejszej dawki równej 0,5 mg trzy razy dziennie wnioskodawca oszacował na 16%.

Wybrane parametry modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto Adempas, 0,5 mg, 42 tabl.		wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto Adempas, 1 mg, 42 tabl.		wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto Adempas, 1,5 mg, 42 tabl.		wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto Adempas, 2 mg, 42 tabl.		wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto Adempas, 2,5 mg, 42 tabl.		wniosek refundacyjny
Koszt opakowania riocyguatu 0,5 mg, 42 tabl. #		Obwieszczenie MZ, dane NFZ, informacja od wnioskodawcy
Koszt opakowania riocyguatu 1 mg, 42 tabl. #		
Koszt opakowania riocyguatu 1,5 mg, 42 tabl. #		
Koszt opakowania riocyguatu 2 mg, 42 tabl. #		
Koszt opakowania riocyguatu 2,5 mg, 42 tabl. #		
Koszt bosentanu, 62,5 mg, 56 tabl.*	1 516,16 PLN (z RSS: 323,75 PLN)	
Koszt bosentanu, 125 mg, 56 tabl.*	3 032,30 PLN (z RSS: 2 483,49 PLN)	
Koszt macytentanu §	11 126,81 PLN (z RSS: 11 108,46 PLN)	
Koszt sildenafilu §	1 598,94 PLN (z RSS: 1 572,48 PLN)	
Dawkowanie	Rozdział 2. AE wnioskodawcy, str. 13-15	
stopa dyskontowa, %	koszty 5%	wytyczne AOTMiT
odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie od dawki 0,5 mg, %	16%	obliczenia wnioskodawcy
Perspektywa	płatnika publicznego; wspólna	założenie
Horyzont czasowy, miesiące (30,5 dnia w miesiącu)	22	ankieta przeprowadzona wśród ekspertów

# Koszt 1opakowania równy kosztowi dwutygodniowej terapii, \* Koszt 1 opakowania równy kosztowi czterotygodniowej terapii, \$ koszt 1 opakowania równy kosztowi 30 dniowej terapii.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 22 miesięcy, w wariantach bez RSS (z RSS)

Parametr	Interwencja: riociguat w monoterapii	Interwencja: riociguat + bosentan	Komparator: sildenafil + macytentan
Koszty leków, tzn. koszty całkowite	251 839,70 zł ( )	321 418,04 zł ( )	278 471,73 ( )
Interwencja vs komparator	- 26 632,03 zł ( )	42 946,31 zł ( )	-

Według modelu wnioskodawcy, w wariantach podstawowych, z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie 22 miesięcy, koszty leczenia riociguatem w monoterapii są niższe w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Oszczędności dla NFZ wynoszą, w wariantach bez RSS: 26 632,03 zł, a w wariantach z RSS: ( ). Zastosowanie riociguatu w skojarzeniu z bosentanem powoduje dodatkowy wydatek w wariantach bez RSS: 42 946,31 zł, natomiast oszczędności w porównaniu do komparatora są generowane w wariantach z RSS: ( ).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości riociguatu/riociguatu w skojarzeniu z bosentanem nad obecnie refundowanym schematem sildenafilu stosowany w skojarzeniu z macytentanem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami §5 ust. 4. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, przeprowadzając kalkulację ceny zbytu netto prowadzącą do zrównania całkowitego kosztu leczenia w przypadku interwencji w porównaniu z komparatorem. Analizę progową przeprowadzono odrębnie dla obu interwencji: riociguat w monoterapii oraz riociguat w skojarzeniu z bosentanem.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riociguatem wynosi w wariantach bez RSS: 5 560,82 zł, a w wariantach z RSS: ( ), natomiast dla terapii skojarzonej riociguatu z bosentanem wynosi w wariantach bez RSS: 4 171,41zł, a w wariantach z RSS: ( ).

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości riociguatu/riociguatu w skojarzeniu z bosentanem nad obecnie refundowanym schematem sildenafilu stosowany w skojarzeniu z macytentanem, należy przyjąć takie same efekty zdrowotne dla obu analizowanych interwencji. W związku z tym, oszacowana cena progowa zgodna z zapisami § 5. ust. 4. Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań powinna być tożsama z oszacowaną ceną progową zgodną z zapisami zawartymi w § 5. ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. Testowano wpływ następujących parametrów obciążonych największą niepewnością na wyniki analizy:

- w scenariuszu A testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy na jej wyniki, przyjmując 0% stopę dyskontowania.
- w scenariuszu B analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki: zamiast dwudziestodwumiesięcznego czasu trwania leczenia przyjęto roczny.



Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy dla wariantów są zbieżne z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy.

Wyniki analizy wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości, w wariancie bez RSS (z RSS)**

Parametr	Interwencja: riocyguat w monoterapii	Komparator: sildenafil i macytentan	Interwencja vs komparator
<b>Scenariusz A:</b> koszty leków, tzn. koszty całkowite	257 562,78 zł ( )	284 632,61 zł ( )	<b>-27 069,83 zł</b> ( )
<b>Scenariusz A:</b> progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	5 557,55 zł ( )	n.d.	n.d.
<b>Scenariusz B:</b> koszty leków, tzn. koszty całkowite	137 378,12 zł ( )	155 254,15 zł ( )	<b>-17 876,03 zł</b> ( )
<b>Scenariusz B:</b> progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	5 683,39 zł ( )	n.d.	n.d.
Parametr	Interwencja: riocyguat i bosentan	Komparator: sildenafil i macytentan	Interwencja vs komparator
<b>Scenariusz A:</b> koszty leków, tzn. koszty całkowite	328 714,00 zł ( )	284 632,61 zł ( )	<b>44 081,40 zł</b> ( )
<b>Scenariusz A:</b> progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	4 168,30 zł ( )	n.d.	n.d.
<b>Scenariusz B:</b> koszty leków, tzn. koszty całkowite	175 498,72 zł ( )	155 254,12 zł ( )	<b>20 244,57 zł</b> ( )
<b>Scenariusz B:</b> progowa CZN (dla różnicy kosztów całkowitych)	4 287,91 zł ( )	n.d.	n.d.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

**Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, populacja nie spełnia wszystkich kryteriów określonych w treści wnioskowanego programu lekowego. Nie wskazano warunku braku spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym, warunki wieku 18 lat i więcej oraz nie podzielono klasy czynnościowej WHO wg ocenianej interwencji (tzn. II-III klasy czynnościowej w przypadku monoterapii riocyguatem oraz III klasy czynnościowej WHO w przypadku terapii skojarzonej riocyguat + bosentan).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Wybrany przez wnioskodawcę komparatorem jest sildenafil stosowany w skojarzeniu z macytentanem. W opinii analityków Agencji, wybrany komparator, który może być zastosowany w grupie osób z III klasą czynnościową wg WHO, nie jest komparatorem dla osób z II klasą czynnościową WHO, u których zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego można zastosować monoterapię riocyguatem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W analizach wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów i pominięto efekty kliniczne.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna są tożsame, ponieważ nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorcy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 22 miesięcy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak oszacowań efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W ramach analizy podstawowej AE wnioskodawcy, wykorzystano 5% stopę dyskontowania dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy, natomiast w pierwszym roku 0% dyskontowania. W modelu ekonomicznym nie uwzględniano efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości w którym testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w drugim roku analizy na jej wyniki oraz wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki.

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W wykonanym przez wnioskodawcę przeglądzie analiz ekonomicznych, wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych: *Cochrane Library*, Medline (dostęp przez PubMed). Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano dzień 9 marca 2017 r. Zidentyfikowano 2 publikacje: raport kanadyjskiej agencji HTA (*CADTH 2015*) oraz opracowanie analizy ekonomicznej (*Coyle 2016*). W opinii analityków Agencji odnalezione analizy ekonomiczne nie odpowiadają analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikujące w dniu 18 grudnia 2017 r., w bazach PubMed. Nie odnaleziono innych niż wnioskodawca analiz ekonomicznych odpowiadających ocenianemu problemowi decyzyjnemu.

#### Technika analityczna

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów. Decyzję o przeprowadzeniu porównania w postaci analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca podjął na podstawie wyników analizy klinicznej, wykazując podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa dla terapii riocyguatu w monoterapii w porównaniu do terapii skojarzonej z sildenafilem z macytentanem, jak również dla terapii riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem w porównaniu do terapii skojarzonej sildenafilem z macytentanem. Ze względu na fakt, że wyniki analizy klinicznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami, podejście to w opinii analityków Agencji jest właściwe. Należy podkreślić, że oszacowanie różnic w zakresie efektów zdrowotnych nie było przedmiotem analizy ekonomicznej.

#### Komparator

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy, jako komparator uwzględniono terapię skojarzoną sildenafilu z macytentanem. Wybór komparatora należy uznać za zasadny. Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostanolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” (załącznik B.68. do Obwieszczenia MZ), możliwe jest zastosowanie sildenafilu w skojarzeniu z macytentanem jako jedna z opcji terapii II rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego. Wnioskodawca bazując na wynikach ankiety przeprowadzonej w dziewięciu referencyjnych ośrodkach leczenia pacjentów z TNP w Polsce, uznał, że terapia skojarzona sildenafilem z macytentanem jest najczęściej stosowanym schematem leczenia, zatem jest właściwym komparatorem dla wnioskowanych interwencji.

Należy jednak zauważyć, że wskazany przez wnioskodawcę komparator macytentan + sildenafil, nie jest komparatorem w odniesieniu do osób z II klasą czynnościową wg WHO. Macytentan w skojarzeniu z sildenafil, może być stosowany u osób z III klasą czynnościową WHO.

#### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej w AE wnioskodawcy, wyniki zaprezentowano w 22 miesięcznym horyzoncie czasowym, ponieważ średni czas leczenia terapią II rzutu wynosi 22 miesiące. Według wnioskodawcy, analiza skuteczności klinicznej nie wykazała istotnych różnic między analizowaną interwencją a komparatorem, z tego względu nie ma podstaw do twierdzenia, że czas leczenia tymi terapiami będzie inny.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki: zamiast dwudziestodwumiesięcznego czasu trwania leczenia przyjęto roczny.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Populacja

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, populacja nie spełnia wszystkich kryteriów określonych w treści wnioskowanego programu lekowego. Nie wskazano warunku braku spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym, warunki wieku 18 lat i więcej oraz nie podzielono klasy czynnościowej WHO wg ocenianej interwencji (tzn. II-III klasy czynnościowej w przypadku monoterapii riocyguatem oraz III klasy czynnościowej WHO w przypadku terapii skojarzonej riocyguat + bosentan).

#### Koszty

Dane dotyczące kosztów leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego we wnioskowanej populacji w ramach ocenianego programu lekowego, zaczerpnięto z komunikatów DGL oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku. W momencie zakończenia prac nad niniejszą AWA, najbardziej aktualnym jest Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.2017 r., które zacznie obowiązywać z dniem 01.01.2018 r.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka RSS dla wnioskowanej ceny zbytu netto dla riocyguatu i cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia dla pozostałych leków, oraz z uwzględnieniem RSS (redukującego koszty płatnika publicznego) na podstawie informacji wnioskodawcy oraz danych NFZ o efektywnych cenach dla komparatorów.

#### **Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 5. AE wnioskodawcy):**

- „Ograniczeniem analizy jest jej typ — wykonanie analizy minimalizacji kosztów, a tym samym pominięcie efektów klinicznych. Nie ma jednak podstaw, aby zakładać, że występują statystycznie istotne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy terapią wnioskowaną a komparatorem. Można zatem przypuszczać, że w tym przypadku przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów otrzymano by zbliżone wyniki. Dodatkowo typ analizy wybrano w oparciu o wyniki analizy klinicznej i w zgodzie z obowiązującymi uregulowaniami prawnymi dotyczącymi analiz ekonomicznych.”
- „Pewnym ograniczeniem jest niepewność dotycząca horyzontu czasowego, gdyż możliwe jest, że w rzeczywistości czas stosowania terapii będzie inny. Nie oznacza to jednak, że wyniki analizy będą drastycznie inne, gdyż wpływ ograniczy się do zmiany udziału w całym okresie leczenia czasu przeznaczanego na dostosowanie dawki wnioskowanej interwencji. Im dłuższy okres analizy, tym wpływ tego okresu niepełnej dawki jest mniejszy, ale różnice są minimalne. Warto zauważyć, że docelowy koszt jednego miesiąca leczenia jest niższy dla rozważanej interwencji niż dla komparatora (...). Brak wpływu niniejszego ograniczenia został potwierdzony wynikami analizy wrażliwości.”

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, która polegała na: podstawieniu zerowych wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii) oraz na zrównywaniu wartości

parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych.

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z przeprowadzonej walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

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

#### **5.3.4. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń.

### **5.4. Komentarz Agencji**

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz ekonomicznych, które odpowiadałyby analizowanemu problemowi decyzyjnemu. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie riocyguatu w monoterapii finansowanego w ramach programu lekowego wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej w porównaniu do komparatora. Zastosowanie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem powoduje dodatkowy wydatek w wariantcie bez RSS, natomiast oszczędności w porównaniu do komparatora w wariantcie z RSS.

## 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

„Celem niniejszej analizy było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Adempas (riocyguat) finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego pt. „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wydatki wspólne - płatnika publicznego i pacjentów (czyli wpływu na budżet).”

##### Populacja

Populację docelową na potrzeby niniejszej analizy zdefiniowano jako pacjentów, którzy (według danych z ośrodków referencyjnych leczenia TNP) w sytuacji finansowania riocyguatu w leczeniu TNP będą leczeni tym lekiem (w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem).

Populację docelową stanowią dorosłe osoby po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako leczenie początkowe lub jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, ICD-10 I27.0) z klasą czynnościową II-III wg WHO z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej.

##### Perspektywa

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego, obejmującego okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r.

##### Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty medyczne bezpośrednio: koszt bosentanu oraz technologii opcjonalnych;
- koszty podania leków w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

##### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, przyjęto brak refundacji leku Adempas;
- scenariusza „nowego”, założono objęcie refundacją leku Adempas.

W scenariuszu „istniejącym” przyjęto założenia schematów dawkowania poszczególnych leków, refundowanych w ramach obecnie istniejących programów lekowych: B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”, B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem

i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” oraz z Charakterystyk Produktów Leczniczym analizowanych preparatów. Leki te są refundowane jedynie we wskazaniu leczenia TNP.

W ramach scenariusza „nowego”, założono objęcie preparatu Adempas finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego „Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, bezpłatnie dla świadczeniobiorców. Wnioskodawca założył, że decyzja ta nie wpłynie na zmianę liczby pacjentów włączanych do leczenia TNP.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są w ramach odrębnej grupy limitowej „1138.0, Riocyguat”. Należy zauważyć, że lek Adempas jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 I/LUB I26)” i stanowi odrębną grupę limitową „1138.0, Riocyguat”.

Założono, że odsetek pacjentów objętych leczeniem riocyguatem w kolejnych miesiącach analizy rośnie liniowo.

W ramach scenariusza „nowego” przyjęto dwie ścieżki stosowania riocyguatu:

- przez pierwsze 14 dni pacjenci będą przyjmować riocyguat w dawce 0,5 mg trzy razy dziennie, następnie dawka ta będzie zwiększana o 0,5 mg trzy razy na dobę co 14 dni aż do 42. dnia terapii. Rozpoczynając od 43. dnia wszyscy pacjenci będą stosowali riocyguat w maksymalnej dawce: 2 mg trzy razy dziennie, ponieważ zgodnie z danymi klinicznymi część pacjentów wymaga stosowania dawek zredukowanych,
- przez pierwsze 14 dni pacjenci będą przyjmować riocyguat w dawce 1 mg trzy razy dziennie, następnie dawka ta będzie zwiększana o 0,5 mg trzy razy na dobę co 14 dni aż do 42. dnia terapii. Rozpoczynając od 43. dnia wszyscy pacjenci będą stosowali riocyguat w maksymalnej dawce: 2,5 mg trzy razy dziennie.

Oszacowania wielkości populacji przeprowadzono w wariancie podstawowym oraz w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości, uwzględniając tempo wzrostu liczby pacjentów w programach lekowych oraz odsetek pacjentów rozpoczynający nowy schemat leczenia.

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości dla wariantów skrajnych, obejmujących minimalny i maksymalny wariant dla parametrów dotyczących: rodzaju przejmowanego rynku oraz szybkości jego przejścia. Oba warianty przeprowadzono uwzględniając dwa warianty cenowe: z RSS oraz bez RSS.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

W modelu wnioskodawcy uwzględniono populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją riocyguatu.

Wnioskodawca oparł analizę na założeniu, że objęcie riocyguatu finansowaniem w ramach nowo utworzonego programu lekowego nie wpłynie na zmianę liczby pacjentów włączanych do leczenia TNP.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego pod koniec 2016 roku w ośrodkach referencyjnych leczenia TNP w Polsce. W celu oszacowania populacji w całym kraju, uzyskane dane powiększono o wyliczony przez wnioskodawcę współczynnik korekty wynoszący 33%. Liczebność populacji w kolejnych latach analizy 2017-2019 oszacowano na podstawie danych NFZ z 2016 roku, dotyczących liczby pacjentów objętych programami lekowymi leczenia TNP (B.31 i B.68) oraz danych zawartych w prezentacji Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego opracowanej przez prof. Marcina Kurzyny, dotyczących liczby pacjentów objętych programami lekowymi w latach z 2009-2016. Wnioskodawca założył, że liczba pacjentów w programach lekowych leczenia TNP wzrasta w kolejnych latach 1,14 krotnie.

Założono, że odsetek pacjentów objętych leczeniem riocyguatem w kolejnych miesiącach analizy rośnie liniowo, dlatego wnioskodawca przyjął, że średni odsetek pacjentów objętych leczeniem riocyguatem w I roku wyniesie 25% (średnia z 0% na początku i 50% na końcu I roku analizy), a w II roku 75% (średnia z 50% na początku i 100% na końcu II roku analizy).

Wartość odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie riocyguatem od najmniejszej dawki równej 0,5 mg trzy razy dziennie oszacowano na 16%.

## Koszty

Koszty uwzględnionych leków w terapii, dla wersji bez RSS, zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. oraz dla wersji z RSS na podstawie informacji od Wnioskodawcy oraz danych NFZ z 2016 roku.

Założono, że po objęciu refundacją riocyguatu w ramach nowo utworzonego programu lekowego koszty diagnostyki i monitorowania będą takie same jak obowiązujące dla istniejących programów lekowych w leczeniu TNP.

Koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oparto na danych wyceny punktowej ze wszystkich oddziałów wojewódzkich NFZ.

## Udziały w rynku

Udział w rynku leku Adempas oszacowano na podstawie badania ankietowego. Odsetek przejścia rynku przez riocyguat jest równy oszacowanemu odsetkowi pacjentów zmieniających schemat leczenia II rzutu równy i wynosi w I roku analizy 25% a w II roku 75%.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	314*	357*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	24,7	84,6

\* we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku w terapii RIO	0	0	0	0
Koszty wnioskowanego leku w terapii RIO + BOS	0	0	0	0
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>17 664 000,01</b>	<b>20 176 703,99</b>		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku w terapii RIO	801 044,74	801 044,74		
Koszty wnioskowanego leku w terapii RIO + BOS	3 407 772,70	11 677 585,10		
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>17 626 413,01</b>	<b>20 047 902,74</b>		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku w terapii RIO	801 044,74	2 744 980,06		
Koszty wnioskowanego leku w terapii RIO + BOS	3 407 772,70	11 677 585,10		
<b>Koszty sumaryczne</b>	<b>-37 587,00</b>	<b>-128 801,25</b>		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adempas(stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem), roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych określonych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, zmniejszą się odpowiednio o:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS: w I roku analizy 37 587,00 zł oraz w II roku analizy 128 801,25 zł w wariantcie bez uwzględnienia RSS;
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS: w I roku analizy [ ] oraz w II roku analizy [ ] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Należy mieć na uwadze, że kryteria kwalifikacji pacjentów do ocenianego programu lekowego dla produktu lekowego Adempas są szersze niż wskazane we wniosku refundacyjnym oraz wskazanie rejestracyjne określone w ChPL Adempas. W treści pisma wnioskodawcy w sprawie uzupełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca podtrzymuje stanowisko odnośnie oszacowania rocznej populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Wyjaśnienia zamieszczono w rozdziale 1.3.1. AE.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały w analizowanym rynku leków zostały oszacowane na podstawie badania ankietowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Adempas nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada bezpłatny dla świadczeniobiorcy poziom odpłatności, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Lek Adempas jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 I/LUB I26)” i stanowi odrębną grupę limitową „1138.0, Riocyguat”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.



Wnioskodawca zakłada bezpłatny dla świadczeniobiorcy poziom odpłatności, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.

Lek Adempas jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 I/LUB I26)” i stanowi odrębną grupę limitową „1138.0, Riocyguat”. W ramach nowego programu lekowego wnioskodawca wnioskuję o włączenie produktu leczniczego Adempas w ramach grupy limitowej 1138.0 „Riocyguat”. Niemniej jednak w analizach nie przedstawiono argumentów przemawiających za takim sposobem finansowania.

#### Populacja

Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego pod koniec 2016 roku w ośrodkach referencyjnych leczenia TNP w Polsce. Oszacowania wielkości populacji przeprowadzono w wariancie podstawowym oraz w wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości, uwzględniając tempo wzrostu liczby pacjentów w programach lekowych oraz odsetek pacjentów rozpoczynający nowy schemat leczenia. Nie odnaleziono alternatywnego źródła danych dotyczących populacji we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo należy podkreślić, że nie są znane w pełni trendy w tempie wzrostu liczby pacjentów objętych programami lekowymi w kolejnych latach, jak i w stopniu przejęcia rynku przez monoterapię riocyguatem oraz terapię skojarzoną riocyguatu z bosentanem w kolejnych latach analizy, co stanowi ograniczenie. Oszacowana liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia w kolejnych latach analizy może być obciążona błędem, co zostało podkreślone w analizie wnioskodawcy.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dane kosztowe zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. W momencie zakończenia prac nad niniejszą AWA, najbardziej aktualnym jest Obwieszczenie MZ z dnia 21.12.2017 r., które zacznie obowiązywać z dniem 01.01.2018 r.

W analizach wnioskodawcy kryteria dla populacji są szersze niż we wnioskowanym programie lekowym. W analizie wnioskodawcy nie ma kryterium odnoszącego się do braku spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy, pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym. W treści pisma wnioskodawcy w sprawie uzupełnienia wymagań minimalnych, pacjenci z dodatnim wynikiem ostrego testu wazoreaktywności kierowani są na terapię z zastosowaniem antagonistów wapnia. Z tego względu oszacowanie populacji wg danych pochodzących z dziewięciu referencyjnych ośrodków leczenia TNP w Polsce automatycznie adresuje uwzględnienie tego kryterium. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono również, iż w ramach leczenia skojarzonego, populacja docelowa obejmuje pacjentów wyłącznie z klasą czynnościową III wg NYHA (WHO). Należy zatem podkreślić, że komparator macyntan +s ildenafil wskazany przez wnioskodawcę nie jest komparatorem w odniesieniu do osób z II klasą czynnościową wg WHO. Jednak w treści pisma wnioskodawcy w sprawie uzupełnienia wymagań minimalnych, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, leczenie skojarzone w II rzucie w programie rozpoczynają jedynie pacjenci w III lub IV klasie czynnościowej.

#### Udziały w rynku

Udział w rynku leku Adempas wnioskodawca oszacował na podstawie wyników badania ankietowego, co wiąże się z niepewnością tych oszacowań i stanowi ograniczenie. Należy jednak zauważyć, iż nie odnaleziono alternatywnego źródła tych danych.

#### **Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 5 BIA str. 36-37)**

- „Wybór jednego komparatora w CMA nie stanowi ograniczenia, gdyż rozważając wszystkie schematy terapeutyczne (z których będą pochodzić pacjenci w sytuacji finansowania riocyguatu w leczeniu TNP) i patrząc na wyniki łączne otrzymujemy oszczędności w kosztach ponoszonych przez płatnika publicznego.”
- „Ograniczeniem analizy w pewnym zakresie są nie w pełni znane trendy zarówno w tempie wzrostu liczby pacjentów objętych programami lekowymi w kolejnych latach, jak i w stopniu przejęcia rynku przez monoterapię riocyguatem oraz terapię skojarzoną riocyguatu z bosentanem w kolejnych latach analizy. Jednakże wyniki przeprowadzonych wariantów analizy wrażliwości pokazują, że niezależnie od wartości

stopnia przejścia rynku, w każdym roku analizy objęcie refundacją riocyguatu w ramach nowo utworzonego programu lekowego generuje oszczędności.”

- „Wprowadzenie nowej substancji może wpłynąć, w trudny do przewidzenia sposób, na praktykę kliniczną – w tym na kolejność włączania kolejnych schematów leczenia (być może np. dostępność innych leków w II rzucie sprawi, że w I rzucie nieco inne schematy będą bardziej popularne, niż ma to miejsce w tej chwili). Jednak nie można przewidzieć w sposób wiarygodny tych zmian, więc nie były one modelowane w niniejszej analizie. Niemniej jednak, zmiana praktyki klinicznej polegająca na częstszym stosowaniu riocyguatu znalazłaby odzwierciedlenie w pozytywnych względem oszczędności płatnika wynikach analizy wpływu na budżet płatnika w stosunku do oszacowań przedstawionych w niniejszej analizie.”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawcy dla scenariuszy istniejącego” i „nowego” przedstawiono warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny. W ramach wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów tj.: rodzaj przejmowanego rynku oraz stopień przejścia udziału w rynku przez riocyguat.

W wariantcie minimalnym analizy wrażliwości zbadano wpływ dostępności riocyguatu na wydatki, przy założeniu, że pacjenci będący wcześniej leczeni terapią skojarzoną sildenafilu z macytentanem będą stopniowo przechodzić na terapię z zastosowaniem riocyguatu (w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem). Ponadto również założono, że riocyguat stosować będzie średnio 25% oraz 75% populacji docelowej odpowiednio w ciągu I i II roku analizy. W wariantcie maksymalnym założono, że na koniec I roku analizy terapia z zastosowaniem riocyguatu (w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem) przejmie całą populację docelową.

Scenariusze skrajne obejmowały minimalny i maksymalny wariant liczebności populacji. (rozd. 3, str. 23-25 BIA).

Tabela 38. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy</b>				
<b>Wariant podstawowy</b>	-37 587,00	-128 801,25		
<b>Wariant minimalny</b>	136 453,55	467 592,21		
<b>Wariant maksymalny</b>	-75 174,00	-171 735,00		

W perspektywie płatnika publicznego, w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia RSS, przewidywane dodatkowe wydatki wyniosą ok. 136,45 tys. zł w I roku oraz 467,60 tys. zł w II roku refundacji. Wyniki wszystkich pozostałych wariantów analizy wrażliwości, wskazują na oszczędności płatnika publicznego zarówno w pierwszym, jak i drugim roku analizy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że oszczędności płatnika publicznego wynoszą:

- w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem RSS: [ ] w I roku oraz [ ] w II roku refundacji,
- w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia RSS: 75,17 tys. zł w I roku oraz 171,74 tys. zł w II roku refundacji,
- w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem RSS: [ ] w I roku oraz [ ] w II roku refundacji.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na leczenie produktem leczniczym Adempas w ramach programu lekowego i brak współpłacenia pacjenta, można uznać za słuszne to podejście.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Adempas w ramach nowo utworzonego programu lekowego „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, wiąże się ze zmniejszeniem rocznych wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wrażliwości rozważono różne założenia dotyczące dynamiki faktycznego rozpoczynania leczenia nowo dostępnym lekiem oraz różny zakres schematów, które byłyby zastępowane przez riocyguat.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązania, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Adempas. W analizie rozważano horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem AWB.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, które będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z grupy leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, w analizie przedstawiono możliwość uwolnienia środków w obrębie rynku innej grupy terapeutycznej. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników rytuksymabu. Wybór leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji, w związku z czym należy spodziewać się generowania oszczędności od 2017 r. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu. Według wnioskodawcy, przeprowadzone działania doprowadzą do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ.

Łączna suma szacowanych przez wnioskodawcę środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań przewyższa oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji wnioskowanej interwencji w AWB.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### ❖ Uwagi analityków Agencji

Brak uwag.

### ❖ Uwagi ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny, którego opinia została uwzględniona w niniejszej AWA, prof. dr hab. n. med. Andrzej Wysokiński, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii, nie zgłosił uwag do treści wnioskowanego programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Adempas (riocyguat) we wskazaniu tętnicze nadciśnienie płucne 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 22.12.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego riocyguat oraz Adempas. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (przy spełnieniu określonych warunków) oraz pozytywną opinię komisji HAS i pozytywną ocenę niemieckiego IQWIG w zakresie dokumentacji dot. wniosku refundacyjnego. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotne korzyści w porównaniu do placebo, oraz na podobną skuteczność w stosunku do aktywnych komparatorów.

W niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie rekomendacje dla wnioskowanego wskazania. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla leku Adempas (riocyguat)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2015</b>	Leczenie TNP u dorosłych pacjentów z II lub III klasą czynnościową wg WHO w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem z grupy ERA	<p><u>Rekomendacja pozytywna (przy spełnieniu określonych warunków)</u></p> <p>CADTH rekomenduje stosowanie riocyguatu w leczeniu TNP u dorosłych pacjentów z II lub III klasą czynnościową wg WHO w monoterapii lub terapii skojarzonej z lekiem z grupy ERA, po niepowodzeniu terapii I rzutu.</p> <p>Warunkiem refundacji riocyguatu jest przepisywanie leku przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w zakresie leczenia i diagnostyki TNP, a także to, by koszt terapii riocyguatem nie przekraczał kosztu terapii najtańszej opcji drugiej w II linii leczenia PAH.</p>
<b>AWMSG 2015</b>	W leczeniu TNP u chorych z II lub III klasą czynnościową wg WHO, jako monoterapia lub w skojarzeniu z lekiem z grupy ERA.	<p><u>Rekomendacja pozytywna (przy spełnieniu określonych warunków)</u></p> <p>Riocyguat jest rekomendowany jako opcja leczenia do ograniczonego użytku w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP z II lub III klasą czynnościową wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p> <p>Rekomendacja jest ograniczona do stosowania w ramach zatwierdzonego walijskiego schematu leczenia. Ponadto riocyguat powinien być ograniczony do stosowania w ramach swoistej monoterapii TNP jako alternatywny wybór dla monoterapii lekiem z grupy ERA.</p> <p>Riocyguat nie jest rekomendowany w Walii we wskazaniach pozarejestacyjnych.</p>
<b>SMC 2015</b>	W leczeniu TNP u chorych z II lub III klasą czynnościową wg WHO, jako monoterapia lub w skojarzeniu z lekiem z grupy ERA w celu poprawy wydolności wysiłkowej	<p><u>Rekomendacja pozytywna (przy spełnieniu określonych warunków)</u></p> <p>Zaleca się stosowanie riocyguatu w monoterapii w leczeniu TNP, jako alternatywny wybór dla monoterapii lekiem z grupy ERA u dorosłych pacjentów z TNP z II lub III klasą czynnościową.</p> <p>W ograniczeniu stosowania zaznaczono, że lek powinien być przepisywany przez specjalistów.</p>













Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>W rekomendacji wskazano nawykazanie istotnej poprawy w porównaniu do placebo pod względem wydolności fizycznej, w zakresie sześciominutowego marszu, u pacjentów z objawową PAH.</p> <p>Dodatkowo, rekomendacja jest uzależniona od dostępności PAS (Patient Access Scheme) oraz ceny leku.</p>
<b>Zorginstituut Nederland 2015</b>	W leczeniu TNP	<p><u>Rekomendacja pozytywna (przy spełnieniu określonych warunków)</u></p> <p>Warunki:</p> <p>Wyłącznie dla ubezpieczonych pacjentów z TNP z II klasą czynnościową wg WHO, dla których wskazane jest leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, riociguatem, sildenafilem lub tadalafillem.</p> <p>Dla ubezpieczonych pacjentów z TNP z III lub IV klasą czynnościową wg WHO, dla których wskazane jest leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, riociguatem, tadalafillem lub sildenafilem lub terapią skojarzoną (dwoma lekami).</p>
<b>HAS 2014</b>	W leczeniu TNP u chorych z II lub III klasą czynnościową wg WHO, jako monoterapia lub w skojarzeniu z lekiem z grupy ERA.	<p><u>Opinia Komisji (Transparency Committee – Opinion)</u></p> <p>W opinii Komisji korzyść kliniczna (SMR) leku Adempas jest umiarkowana w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP z II lub III klasą czynnościową wg WHO. Dodatkowo wskazano, że na brak (ASMR V, nieistniejąca) rzeczywistych korzyści klinicznych (poprawa korzyści klinicznej) w porównaniu do innych dostępnych terapii.</p> <p>Komisja HAS zaleca włączenie leku Adempas do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach.</p>
<b>PBAC 2014</b>	W leczeniu pacjentów z TNP	<p><u>Rekomendacja pozytywna (ograniczona do szczegółowego programu dostępności)</u></p> <p>Australijski PBAC w marcu 2014 wydał pozytywną rekomendację wobec refundacji riociguatu, wyłącznie pod warunkiem jego dostępności w ramach Sekcji 100 (Program Leków Wysokospecjalistycznych, ang. Highly Specialised Drug Program).</p> <p>Decyzję o rekomendacji podjęto w oparciu o analizę minimalizacji kosztów, w porównaniu z bosentanem i sildenafilem. W opinii PBAC wybór komparatorów był prawidłowy.</p> <p>Przedłożony wniosek refundacyjny wskazywał, że riociguat jest nie gorszy (non-inferior) od bosentanu w zakresie zarówno efektywności, jak i skuteczności. PBAC potwierdził powyższy wniosek, jednak w rekomendacji podkreślono, że ocenę tę oparto na porównaniu pośrednim. PBAC wskazał również, że riociguat jest nie gorszy (non-inferior) od sildenafilu.</p>

Dodatkowo, irlandzki NCPE w 2014 w ramach „rapid review” zarekomendował przeprowadzenie pełnej oceny HTA dla leku przy obecnej cenie leku. Na stronie niemieckiego IQWiG odnaleziono ocenę dokumentacji refundacyjnej, gdzie wskazano, że riociguat jest lekiem sierocym u udowodnionym korzystnym działaniu u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym NP oraz TNP. Należy monitorować liczbę chorych objętych leczeniem oraz koszty leczenia ponoszone przez ubezpieczyciela
















Nie odnaleziono rekomendacji na stronie NICE, PHARMAC.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	U dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (PZZNP) lub ze stałym lub nawracającym PZZNP pomimo leczenia chirurgicznego po wykonaniu całkowitego, inwazyjnego pomiaru hemodynamicznego. U pacjentów dorosłych z nadciśnieniem płucnym	
Belgia	100%	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) z ograniczeniami dla pacjentów. Nadciśnienie płucne z ograniczeniami dla pacjentów.	
Bułgaria	nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	nierefundowany	Nie dotyczy	
Cypr	Nie dotyczy	System przetargów	
Czechy	100%	Refundowany wyłącznie PZZNP zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	
Dania	100%	Zarówno PZZNP jak i nadciśnienie płucne są refundowane według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Estonia	100%	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) NYHA III-IV. Dla pacjentów, w przypadku których interwencja chirurgiczna nie jest możliwa lub nie była skuteczna lub nastąpił nawrót choroby po interwencji chirurgicznej	
Finlandia	40%	PZZNP i nadciśnienie płucne według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Francja	100%	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) ADEMPAS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą funkcjonalną WHO II lub III z: -nieoperacyjnym PZZNP, - stałym lub nawracającym PZZNP po leczeniu chirurgicznym, aby zwiększyć zdolność do ćwiczeń	
Grecja	100%	PZZNP i nadciśnienie płucne według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Hiszpania	100%	Krajowa refundacja: według Charakterystyki Produktu Leczniczego zarówno dla PZZNP jak i nadciśnienia tętniczego. Regiony posiadają dodatkowe negocjacje.	



Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Holandia	100% dla 1,5 mg; 2mg; 2,5mg; (0,5 i 1 mg częściowo refundowany)	Warunki refundacji: musi mieć Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) z klasą NYHA II do III przepisany riociguat 1) stałe lub nawracające PZZNP po leczeniu chirurgicznym dla zwiększenia zdolności do ćwiczeń lub 2) nieoperacyjne PZZNP dla zwiększenia zdolności do ćwiczeń	
Irlandia	100%	PZZNP i nadciśnienie płucne według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Islandia	100%	PZZNP i nadciśnienie płucne według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	100%	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Luksemburg	100%	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) i nadciśnienie tętnicze według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Łotwa	nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	100%	PZZNP i nadciśnienie płucne według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Norwegia	Nie dotyczy	System przetargów	
Portugalia	nierefundowany	Nie dotyczy	
Rumunia	100%	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) i nadciśnienie tętnicze według Charakterystyki Produktu Leczniczego	
Słowacja	nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	100%	1. Dla leczenia pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym II i III klasy funkcjonalnej zgodnie z klasyfikacją WHO, które uznano za znaczną odpowiedź fizjologiczną. 2. Do leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym II i III klasy funkcjonalnej zgodnie z klasyfikacją WHO: jako monoterapia lub leczenie skojarzone z inhibitorem PDE-5 i nieadekwatnym ERA lub jeśli pacjenci nie są kandydatami do leczenia inhibitorami PDE-5 i ERA. 3. Wyłącznie na podstawie opinii konsylium (grupy ekspertów) ds. nadciśnienia tętniczego.	
Szwajcaria	100%	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (PZZNP) i nadciśnienie tętnicze z niektórymi ograniczeniami dla pacjentów	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	100% rosnąco stopniowo w zależności od łącznego kosztu dla wszystkich pokrywanych leków (nie tylko Adempas) w ciągu roku i będzie odpowiednio różnić się dla każdego pacjenta	Pewne ograniczenia dla pacjentów zarówno dla PZZNP i nadciśnienia tętniczego, ale ograniczone również w przypadku PZZNP do pacjentów, u których leczenie sildenafilem lub tadalafilami okazało się nieskuteczne	
Węgry	100%	Refundacja indywidualna dla PZZNP, brak ograniczeń dla typów pacjentów	
Wielka Brytania	100%	PZZNP Anglia: ograniczenia rodzaju pacjentów Szkocja: minimalne restrykcje rodzaju pacjentów Walia: brak ograniczeń rodzaju pacjentów Nadciśnienie tętnicze Anglia: ograniczenia rodzaju pacjentów oraz w etapach wykorzystania Szkocja: ograniczenia rodzaju pacjentów Walia: ograniczenia rodzaju pacjentów	
Włochy	100%	PZZNP i nadciśnienie płucne według Charakterystyki Produktu Leczniczego	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (dane z października 2017 r.), lek Adempas jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości rozpatrywanych krajów nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.10.2017 r. znak PLR.4600.644.2017.11.MC, PLR.4600.646.2017.11.MC, PLR.4600.647.2017.11.MC, PLR.4600.649.2017.11.MC, PLR.4600.650.2017.11.MC, IK: 1115452 (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300305,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300336,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300367,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300398,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl., kod EAN: 5908229300428,

w programie lekowym „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję oraz wezwany do złożenia stosowanych uzupełnień pismem z dnia 22.11.2017 r., znak OT.4331.5.2017.KMu.3. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.12.2017 r. pismem z dnia 12.12.2017 r.

### Problem zdrowotny

#### 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  $\geq 25$  mmHg w spoczynku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym.

Dane epidemiologiczne z Wielkiej Brytanii pokazują, że tętnicze nadciśnienie płucne występuje u 38/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 12,7/mln/rok. W Polsce w 2015 r. wskaźniki chorobowości i zapadalności na tętnicze nadciśnienia płucne 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 nadciśnieniem płucnym.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z treścią aktualnie refundowanych programów lekowych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego, w drugiej linii leczenia można zastosować: bosentan, iloprostem, treprostynil, iloprostem + sildenafil, ambrisentan (tylko w przypadku TNP o podłożu idiopatycznym oraz w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej, z wykluczeniem postaci z dominującym włóknieniem płuc), sildenafil z inną substancją czynną, epoprostenol (tylko u osób z III klasą czynnościową WHO) oraz sildenafil z macytentanem (tylko u osób z III klasą czynnościową WHO).

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianych interwencji wybrał sildenafil stosowany w skojarzeniu z macytentanem. Wybór swój oparł m.in. na badaniu ankietowym przeprowadzonym w największych ośrodkach leczących tętnicze nadciśnienie płucne w Polsce.

Pomimo zasadności wyboru komparatora jakim jest sildenafil z macytentanem, w opinii analityków nie obejmuje on osób z II klasą czynnościową WHO, które według treści wnioskowanego programu lekowego mogą być włączone do monoterapii riocyguatem po niepowodzeniu leczenia sildenafilem lub tadalafillem. Zastosowanie sildenafilu w połączeniu z macytentanem, możliwe jest jedynie u osób z III klasą czynnościową WHO.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań pierwotnych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo eksperymentalne:

- PATENT-1 – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania riocyguatu w porównaniu do placebo (część z osób w obu grupach przyjmowała lek z grupy antagonistów receptora endoteliny, głównie bosentan);
- PATENT-2 – jednoramienne badanie eksperymentalne dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania riocyguatu, będące kontynuacją badania PATENT-1 (tj. w badaniu PATENT-1 część z osób przyjmowała lek z grupy antagonistów receptora endoteliny);
- RESPITE – jednoramienne badanie eksperymentalne dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania riocygautu (większość pacjentów w momencie rozpoczęcia badania przyjmowała dodatkowo lek z grupy antagonistów receptora endoteliny);
- SERAPHIN – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania macytentanu w porównaniu do placebo (część z osób we wszystkich grupach przyjmowała dodatkowo lek z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, głównie sildenafil);
- SERAPH – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w porównaniu do bosentanu;
- SUPER – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w porównaniu do placebo.

#### Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD) wraz z wynikiem porównania pośredniego

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie riocyguatu stosowanego w monoterapii z macytentanem stosowanym w skojarzeniu z sildenafilem. Porównanie badań PATENT-1 z SERAPHIN przeprowadzono z wykorzystaniem badania pomostowego SUPER. Porównanie to wskazuje na nieistotną statystycznie mniejszą zmianę dystansu w teście 6-minutowego marszu w grupie stosującej riocyguat w monoterapii w porównaniu do macytentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem (MD=-27,30 [95%CI: - 61,21; 6,61]).

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono również porównanie pośrednie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem w porównaniu do macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem. Porównanie badań PATENT-1 z SERAPHIN przeprowadzono z wykorzystaniem badania pomostowego SERAPH. Porównanie to wskazuje na nieistotną statystycznie mniejszą zmianę dystansu w teście 6-minutowego marszu w grupie stosującej riocyguat z bosentanem w porównaniu do macytentanu stosowanego w skojarzeniu z sildenafilem (MD=-57,30 [95%CI: -120,46; 5,86]).

#### Zmiana naczyniowego oporu płucnego

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-214,00 [95%CI: -282,75; -145,25]; p<0,0001),
- istotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-276,00 [95%CI: -385,68; -166,32]; p<0,0001),
- istotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-128,00 [95%CI: -213,03; -42,97]; p=0,0037).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- nieistotną statystycznie przewagę MAC w porównaniu do PLC w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego (MD=-44,50 [95%CI: -59,57; -29,43]; p<0,0001).

#### Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga (MD=-0,50 [95%CI: -0,92; -0,08]; p=0,0208),

- nieistotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga (MD=-0,42 [95%CI: -1,02; 0,18]; p=0,1727),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany oceny duszności wysiłkowej w skali Borga (MD=-0,60 [95%CI: -1,24; 0,04]; p=0,0672).

#### Zmiana jakości życia – EQ-5D

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotną statystycznie przewagę RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z pomiarem EQ-5D (MD=0,06 [95%CI: 0,00; 0,12]; p=0,0528),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO mono w porównaniu do PLC w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z pomiarem EQ-5D (MD=0,02 [95%CI: -0,07; 0,11]; p=0,6658),
- nieistotną statystycznie przewagę RIO + BOS w porównaniu do BOS w zakresie zmiany jakości życia zgodnie z pomiarem EQ-5D (MD=0,07 [95%CI: -0,02; 0,16]; p=0,1216).

#### Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotnie statystycznie większą szansę zmiany klasy czynnościowej WHO na niższą w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=1,57 [95%CI: 0,87; 2,81]; p=0,1314).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie większą szansę zmiany klasy czynnościowej WHO na niższą w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=1,85 [95%CI: 1,15; 2,95]; p=0,0102).

#### Pogorszenie kliniczne

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia wszystkich zdarzeń, będących komponentami pogorszenia klinicznego, w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=0,18 [95%CI: 0,05; 0,68]; p=0,0114).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia wszystkich zdarzeń, będących komponentami pogorszenia klinicznego, w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,53 [95%CI: 0,37; 0,76]; p=0,0007).

#### **Analiza bezpieczeństwa**

##### Dowolne zdarzenie niepożądane

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotnie statystycznie większą szansę wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=1,40 [95%CI: 0,74; 2,65]; p=0,3007).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,66 [95%CI: 0,28; 1,58]; p=0,3497).

##### Poszczególne zdarzenia niepożądane

Przedstawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych ograniczono do wskazania tych z nich, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z którejkolwiek z badanych grup.

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: niestrawność (OR=2,70 [95%CI: 1,32; 5,54]; p=0,0067), niedokrwistość (OR=3,70 [95%CI: 1,08; 12,63]; p=0,0372),

- istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: kaszel (OR=0,43 [95%CI: 0,19; 0,97]; p=0,0432),
- nieistotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: ból głowy, obrzęki obwodowe, nudności, zawroty głowy, biegunka, wymioty,
- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do grupy PLC, tj.: zapalenie górnych dróg oddechowych, duszność.

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie MAC w porównaniu do PLC, tj.: niedokrwistość (OR=4,59 [95%CI: 2,07; 10,18]; p=0,0002),
- nieistotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie MAC w porównaniu do PLC, tj.: ból głowy, obrzęki obwodowe, wymioty, zapalenie górnych dróg oddechowych,
- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie MAC w porównaniu do PLC, tj.: zawroty głowy, duszność, kaszel.

#### Zgon z dowolnej przyczyny

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=0,33 [95%CI: 0,05; 1,97]; p=0,2221).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,97 [95%CI: 0,48; 1,97]; p=0,9334).

#### Hospitalizacja związana z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wyniki badania PATENT-1 wskazują na:

- nieistotnie statystycznie mniejszą szansę hospitalizacji związanej z TNP w grupie RIO 2,5 mg w porównaniu do PLC (OR=0,12 [95%CI: 0,01; 1,09]; p=0,0597).

Wyniki badania SERAPHIN wskazują na:

- istotnie statystycznie mniejszą szansę hospitalizacji związanej z TNP w grupie MAC w porównaniu do PLC (OR=0,49 [95%CI: 0,33; 0,75]; p=0,0010).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Według modelu wnioskodawcy, w wariancie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie 22 miesięcy, koszty leczenia riocyguatem w monoterapii są niższe w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Oszczędności dla NFZ wynoszą, w wariancie bez RSS: 26 632,03 zł, a w wariancie z RSS: ██████████. Zastosowanie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem powoduje dodatkowy wydatek w wariancie bez RSS: 42 946,31 zł, natomiast oszczędności w porównaniu do komparatora są generowane w wariancie z RSS: ██████████.

Oszacowana progowa cena zbytu netto dla monoterapii riocyguatem wynosi w wariancie bez RSS: 5 560,82 zł, a w wariancie z RSS: ██████████, natomiast dla terapii skojarzonej riocyguatu z bosentanem wynosi w wariancie bez RSS: 4 171,41zł, a w wariancie z RSS: ██████████.

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości riocyguatu/riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem nad obecnie refundowanym schematem sildenafil stosowany w skojarzeniu z macytentanem, należy przyjąć takie same efekty zdrowotne dla obu analizowanych interwencji. W związku z tym, oszacowana cena progowa zgodna z zapisami § 5. ust. 4. Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań powinna być tożsama z oszacowaną ceną progową zgodną z zapisami zawartymi w § 5. ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Adempas(stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem), roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych określonych zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, zmniejszą się odpowiednio o:

- w wariantcie bez uwzględnienia RSS: w I roku analizy 37 587,00 zł oraz w II roku analizy 128 801,25 zł w wariantcie bez uwzględnienia RSS;

w wariantcie z uwzględnieniem RSS: w I roku analizy [REDACTED] oraz w II roku analizy [REDACTED] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

W perspektywie płatnika publicznego, w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia RSS, przewidywane dodatkowe wydatki wyniosą ok. 136,45 tys. zł w I roku oraz 467,60 tys. zł w II roku refundacji. Wyniki wszystkich pozostałych wariantów analizy wrażliwości, wskazują na oszczędności płatnika publicznego zarówno w pierwszym, jak i drugim roku analizy.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że oszczędności płatnika publicznego wynoszą:

- w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku refundacji,
- w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia RSS: 75,17 tys. zł w I roku oraz 171,74 tys. zł w II roku refundacji,
- w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem RSS: [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku refundacji.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Bez uwag.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (przy spełnieniu określonych warunków) oraz pozytywną opinię komisji HAS i pozytywną ocenę niemieckiego IQWiG w zakresie dokumentacji dot. wniosku refundacyjnego. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na istotne korzyści w porównaniu do placebo, oraz na podobną skuteczność w stosunku do aktywnych komparatorów.

## 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 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. W analizie klinicznej nie uwzględniono kryterium odnoszącego się do braku spadku ciśnienia w ostrym teście hemodynamicznym lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy, pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym, oraz nieskuteczności lub złej tolerancji leczenia sildenafilem lub tadalafilem zastosowanych jako leczenia początkowe (w przypadku monoterapii riocyguatem) oraz nieskuteczności lub złej tolerancji leczenia jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP (w odniesieniu do leczenia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem) <b>(niezgodność z § 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>.</p>	TAK	Brak uwag.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną. W analizach wnioskodawcy kryteria dla interwencji są szersze niż we wnioskowanym programie lekowym, tj. w programie lekowym riocyguat stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem, natomiast kryteria selekcji badań obejmują stosowanie riocyguatu w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem lub innym lekiem z grupy ERA <b>(niezgodność z § 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>.</p>	TAK	Brak uwag.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.</p> <p>W analizach wnioskodawcy przeprowadzono porównanie riocyguatu (stosowanego w monoterapii oraz stosowanego w skojarzeniu z bosentanem) z macytentanem stosowanym w skojarzeniu z sildenafilem. Natomiast zgodnie z zapisami zaakceptowanego przez wnioskodawcę programu lekowego w odniesieniu do terapii riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem, do programu lekowego włączani będą pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP. Zarówno macytentan i sildenafil stosowane są w ramach schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP, w związku z czym nie powinny być uznane za komparator dla wnioskowanej technologii.</p> <p>W odniesieniu do monoterapii riocyguatem, do programu lekowego włączani będą pacjenci, u których stwierdzono nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem lub tadalafilem zastosowanym jako leczenie początkowe. W związku z tym, dla populacji pacjentów źle tolerujących leczenie sildenafilem, macytentan stosowany w skojarzeniu z sildenafilem nie powinny być uznane za komparator dla wnioskowanej technologii. Ponadto, nie przedstawiono porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią</p>	TAK?	<p>Wybrany przez wnioskodawcę komparatorem jest sildenafil stosowany w skojarzeniu z macytentanem. W opinii analityków Agencji, wybrany komparator, który może być zastosowany w grupie osób z III klasą czynnościową wg WHO, nie jest komparatorem dla osób z II klasą czynnościową WHO, u których zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego można zastosować monoterapię riocyguatem.</p>



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>opcjonalną w odniesieniu do pacjentów z klasą czynnościową II kwalifikujących się do terapii riocyguatem wg zapisów wnioskowanego programu lekowego. W wynkach AKL przedstawiono wyniki skuteczności dla porównania riocyguatu z bosentanem (wg aktualnie refundowanych programów lekowych, może on być stosowany jako II linia leczenia u osób, m.in. po niepowodzeniu I linii leczenia - niezależnie od klasy czynnościowej wg WHO), niemniej jednak odnaleziono jedynie wyniki porównawcze dla riocyguatu stosowanego z bosentanem, a nie dla monoterapii riocyguatem <b>(niezgodność z § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>.</p>		
<p>W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku <b>(niezgodność z § 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>. W związku z tym, nie przedstawiono również dyskontowania dla wyników zdrowotnych <b>(niezgodność z § 5. ust. 7 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>, a w analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla konsekwencji zdrowotnych <b>(niezgodność z § 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>.</p>	TAK	Brak uwag.
<p>W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy, oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, nie obejmują jednego z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego odnoszącego się do braku spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio. Nie uwzględniono również, iż w ramach leczenia skojarzonego, populacja docelowa obejmuje pacjentów wyłącznie z klasą czynnościową III wg NYHA (WHO) <b>(niezgodność z § 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>.</p>	TAK	Brak uwag.
<p>W analizie klinicznej wnioskodawcy nie zawarto danych bibliograficznych odnoszących się do badań włączonych do analizy <b>(niezgodność z § 8 pkt 1 Rozporządzenia MZ w spr. minimalnych wymagań)</b>.</p>	TAK	Brak uwag.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

W przebiegu prac nad niniejszą AWA nie zidentyfikowano niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Fox 2016</b>	Fox BD, Shtraichman O, Langleben D et al., Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Can J Cardiol.</i> 2016;32(12):1520-1530.
<b>Lajoie 2016</b>	Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, Bonnet S, Pro-vencher S. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(4):291-305.
<b>Jain 2017</b>	Jain S, Khera R, Girotra S, et al., Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Chest.</i> 2017;151(1):90-105.
<b>Liu 2016</b>	Liu HL, Chen XY et al., Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Chest.</i> 2016;150(2):353-66.
<b>Shanmugam 2015</b>	Shanmugam E, Jena A, George M., Riociguat: Something new in pulmonary hypertension therapeutics? <i>J Pharmacol Pharmacother.</i> 2015;6(1):3-6.
<b>Wardle 2016</b>	Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R et al., Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2016;8:CD011205.
	Wardle AJ, Tulloh RMR., Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 7. Art. No.: CD011205
<b>Zhang 2015</b>	Zhang HD, Zhang R, Jiang X et al., Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. <i>Am Heart J.</i> 2015;170(1):96-103,103.e1-14.
<b>Zheng 2014</b>	Zheng YG, Ma H, Hu EC et al., CM. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. <i>Pulm Pharmacol Ther.</i> 2014;29(2):241-9.
	Zheng Y, Xiong C., Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A metaanalysis of clinical trials. <i>Cardiology (Switzerland).</i> 2014;129(SUPPL. 1):106.
	Zheng Y, Xiong CM, Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials. <i>European Heart Journal.</i> 2014;35(SUPPL. 1):10-11.
<b>SERAPH</b>	Wilkins MR, Paul GA, Strange JW et al., Nihoyannopoulos P, Gibbs JS. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2005;171(11):1292-7.
<b>SUPER</b>	Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al., Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2005;353(20):2148-57.
	Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L et al., Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Chest.</i> 2008;133(1):183-9.
	Wirostko B, Hwang LJ, Tressler CS et al., Ocular Safety Of Chronic Sildenafil Citrate Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2011;183:A5894
	Wirostko BM, Tressler C, Hwang LJ et al., Ocular safety of sildenafil citrate when administered chronically for pulmonary arterial hypertension: results from phase III, randomised, double masked, placebo controlled trial and open label extension. <i>BMJ.</i> 2012;344:e554.
<b>SERAPHIN</b>	Channick RN, Delcroix M, Galiè N et al., Reduction of pulmonary arterial hypertension (PAH)-related hospitalizations with macitentan in the randomized controlled trial SERAPHIN. <i>Value in health.</i> 2013;16:A231.
	Channick R, Delcroix M, Galiè N et al., Parameters of Cardiac Function Predict Long-term Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension? Data From SERAPHIN, a Randomized Controlled Study of Macitentan. <i>Chest.</i> 2013;144(4 MeetingAbstracts):870B.
	Channick RN, Delcroix M, Galie N et al., Macitentan reduces pah-related hospitalizations: Results from the randomized controlled SERAPHIN trial. <i>American journal of respiratory and critical care medicine.</i> 2013;187:A3527.
	Channick RN, Delcroix M, Galie N et al., The effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension by who functional class: Data from the randomized controlled seraphin study. <i>American journal of respiratory and critical care medicine.</i> 2014;189:A4783.
	Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA et al., Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. <i>JACC Heart Fail.</i> 2015;3(1):1-8.
	Coghlan G, Torbicki A, Galiè N, et al., Effect of macitentan on haemodynamics in Patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the long-term, randomized Placebo-controlled SERAPHIN trial. <i>Thorax.</i> 2013;68(Suppl 3):A26.
	Coghlan G, Channick RN, Rubin LJ et al., Effect of macitentan on pulmonary arterial hypertension-related hospitalisations: Results from the randomised controlled SERAPHIN trial. <i>Thorax.</i> 2013;68(Suppl 3):A143.
	Delcroix M, Channick R, Galie N et al., Is 6-minute walk distance (6MWD) associated with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension (PAH)? Results from SERAPHIN. <i>European Respiratory Journal.</i> 2013 42:P3417.
	Delcroix M, Channick RN, Galie N et al., Prognostic indicators of long-term outcome in pulmonary arterial hypertension: Results from the SERAPHIN event-driven morbidity/mortality trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015;191:A5503.
	Galie N, Channick R, Delcroix M et al., Sustained effect of macitentan, a novel oral endothelin receptor antagonist, on exercise capacity and the association of its measure with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension. <i>European heart journal.</i> 2013;34:186.
	Galie N, Delcroix M, Ghofrani H-A et al., Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): Insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. <i>European heart journal.</i> 2014;35:10.
	Galiè N, Jansa P, Pulido T et al., SERAPHIN haemodynamic sub-study: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Heart J.</i> 2017 Feb 28. doi: 10.1093/eurheartj/ehx025. [Epub ahead of print]

	Ghofrani H-A, Channick R, Delcroix M et al., Effect of macitentan on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension: A randomised controlled trial (SERAPHIN). <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> . 2013;42(Suppl57):347.
	Hirani N, Granton J, Levy RD et al., Effect of macitentan on hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the long-term, randomised, placebo-controlled SERAPHIN trial. <i>Canadian journal of cardiology</i> . 2014;30(Suppl. 1):S124.
	Jansa P, Channick R, Delcroix M et al., Impact of macitentan on the health-related quality of life (HRQoL) in pulmonary arterial hypertension (PAH): Results from a long-term randomised controlled trial. <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> . 2013;42 (Suppl. 57): 862.
	Mehta S, Channick RN, Delcroix M et al., Macitentan improves health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: Results from the randomized controlled SERAPHIN trial. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2013;187:A3269.
	Mehta S, Delcroix M, Galie N et al., Macitentan reduced all-cause hospitalizations in patients with pulmonary arterial hyper-tension: Data from the randomized controlled seraphin trial. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> . 2014;189:A2458.
	Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al., Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. <i>The New England journal of medicine</i> . 2013;269(9):809-18.
	Rubin L, Pulido T, Channick R et al., Effect of macitentan on morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension (PAH): results from the SERAPHIN trial. <i>Chest</i> . 2012;142(4):1026A.
	Simonneau G, Channick R, Delcroix M et al., Effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): subanalysis of SERAPHIN comparing incident and prevalent patient populations not treated with background PAH-specific therapy. <i>Chest</i> . 2013;144(4):876A.
	Simonneau G, Channick RN, Delcroix M et al., Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. <i>The European respiratory journal</i> . 2015;45(6):1711-20.
	Sitbon O, Channick R, Delcroix M et al., Effect of macitentan on haemodynamics in SERAPHIN, a random-ised controlled trial in pulmonary arterial hypertension (PAH). <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> . 2013;42(Suppl 57):858s.
	Sitbon O, Channick RN, Delcroix M et al., Macitentan reduces the risk of morbidity and mortality irrespective of the presence or absence of right ventricular (RV) impairment: Results from the randomised SERAPHIN trial in pulmonary arterial hypertension. <i>European respiratory journal</i> . 2014;44:3419.
	Souza R, Channick R, Delcroix M et al., Association between WHO functional class and long-term prognosis in patients with pulmo-nary arterial hypertension: Data from SERAPHIN, A randomized controlled study of macitentan. <i>Chest</i> . 2013;144(4): 879A.
	Torbicki A, Mehta S, Perchenet L. et al., Effect of macitentan on haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the long-term, randomised, placebo-controlled SERAPHIN trial. <i>European Heart Journal</i> . 2013;34(SUPPL. 1):186.
	Whitford H, Galie N, Souza R et al., Sustained effect of macitentan on exercise capacity and the as-sociation of its measure with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension. <i>Respirology</i> . 2014;19:29.
	Williams T, Galie N, Perchenet L et al., Effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): Sub-analysis of seraphin comparing incident and prevalent patient populations not treated with PAH-specific therapy at baseline. <i>Respirology</i> . 2014;19:28.
	Youssef P, Galie N, Perchenet L et al., Effect of macitentan on health-related quality of life (HRQOL) in pulmonary arterial hypertension (PAH): Results from the seraphin randomised controlled trial. <i>Internal Medicine Journal</i> . 2014;44(Suppl. 2):31.
	Zisowsky J, Sidharta PN, Krause A et al., Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses in seraphin, a randomized, con-trolled study of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Clinical Pharmacology in Drug Development</i> ; 2013;2:29.
<b>RESPITE</b>	Hoeper M, Benza R, Simonneau G et al., Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hyperten-sion (PAH) patients with insufficient treatment response to PDEa5 inh bitors (PDE-5i). <i>European Respiratory Journal</i> . 2015;46(SUPPL. 59).
	Hoeper M, Benza R, Klinger J et al., Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in Pulmonary Arterial Hyperten-sion (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inh bitors (PDE5i). <i>Chest</i> . 2015;148(4 MeetingAbstracts):923A.
	Hoeper MM, Klinger JR, Benza RL et al., Rationale and study design of RESPITE: An open-label, phase 3b study of riociguat in patients with pulmo-nary arterial hypertension who demonstrate an insufficient re-sponse to treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors. <i>Respi-ratory Medicine</i> . 2016.
	Klinger J, Hoeper MM, Benza R et al., Biomarkers in the respite trial investigating riociguat in PAH patients with insufficient response to PDE-5i. <i>Cardiology (Switzerland)</i> . 2015;131(SUPPL. 2):125.
	Klinger J, Benza R, Corris P et al., The relationship between no pathway biomarkers and response to riocig-uat in the RESPITE study of patients with PAH not reaching treatment goals with phosphodiesterase 5 inh bitors. <i>Chest</i> . 2016;150(4 Supplement 1):1316A.
<b>Sulica 2015</b>	Sulica R, Fenton R, Cefali F., Early Observations on the Use of Riociguat in a Large, Metropolitan Pulmonary Arterial Hyperten-sion/Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treat-ment Center. <i>Cardiol Ther</i> . 2015;4(2):209-18.
<b>PATENT-1</b>	Denton C, Coghlan JG, Ghofrani HAEfficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with con-nective tissue disease (CTD): Results from PATENT-1 and PATENT-2. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2015;74(SUPPL. 2):588-589.
	Denton CP, Coghlan JG, Ghofrani HA et al., Efficacy and safety of riociguat in patients with pul-monary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD). <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 2015;67:3694-5.
	Humbert M, Coghlan G, Denton C et al., Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arte-rial hypertension associated with connective tissue disease: Re-sults from patent-1 and patent-2. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2015;191:A2198.

	Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA et al., Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017;76(2):422-426.
	Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M et al., Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. <i>Heart.</i> 2015;101(22):1792-9.
	Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M et al., Riociguat treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A subgroup analysis from the PATENT studies. <i>Cardiology in the Young.</i> 2015;25(Supplement 1):S29-S30.
	Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al., PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(4):330-40.
	Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al., Impact of riociguat on health-related quality of life (HRQoL) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). <i>European Respiratory Society Annual Congress.</i> 2013;42(Suppl 57):P3419.
	Grünig E, Sikirica M, Curram J et al., Riociguat for the Treatment of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Responder Analysis of Who Functional Class III. Patients from the Patent-1 Study. <i>Value in Health.</i> 2013;16:A513.
	Hill N, Sood N. Riociguat in Combination With Endothelin Receptor Antagonists (ERAs) for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A Subgroup Analysis of PATENT. <i>Chest.</i> 2015;148(4 Meeting Abstracts):952A.
	Humbert MJC, Galie N, Ghofrani HA et al., Efficacy Of Riociguat In Pretreated Versus Treatment-Naive Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) In The Phase Iii Patent-1 Study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2013;187:A3534.
	Jing ZC, Galie N, Ghofrani HA et al., Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naive and pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Phase III PATENT-1 study. <i>Chronic pulmonary hypertension.</i> 2013;34:45-6.
	Langleben D, Galie N, He J et al., Baseline characteristics and response to treatment in pretreated versus treatment-naive patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the phase III patent-1 study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2013;187:A3532.
	Langleben D, Galie N, He J et al., Use of clinically relevant responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III PATENT-1 study. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2015;34(3):338-47.
<b>PATENT-2</b>	Denton C, Coghlan JG, Ghofrani HA et al., Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD): Results from PATENT-1 and PATENT-2. <i>Annals of the Rheumatic Diseases.</i> 2015;74(SUPPL. 2):588-589.
	Denton CP, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al., Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease (CTD). <i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2015;67:3694-5.
	Humbert M, Coghlan G, Denton C et al., Efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Results from patent-1 and patent-2. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015;191:A2198.
	Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA et al., Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017;76(2):422-426.
	Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M et al., Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. <i>Heart.</i> 2015;101(22):1792-9.
	Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M et al., Riociguat treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A subgroup analysis from the PATENT studies. <i>Cardiology in the Young.</i> 2015;25(Supplement 1):S29-S30.
	Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E et al., Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2016;4(5):361-71.
	Jansa P, Galie N, Ghofrani HA et al., Effects of riociguat in treatment-naive versus pretreated patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): 1-year results from the PATENT-2 long-term extension (LTE) study. <i>European Heart J.</i> 2014;35(SUPPL 1):10.
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
AWMGS 2015	All Wales Medicines Strategy Group. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/558">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/558</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0438_complete_Adempas-Dec-21-15_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0438_complete_Adempas-Dec-21-15_e.pdf</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)
PBAC 2014	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee for Pharmaceutical Benefits Scheme <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/riociguat-psd-03-2014.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/riociguat-psd-03-2014.pdf</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)
NCPE 2014	National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/riociguat-adempas/">http://www.ncpe.ie/drugs/riociguat-adempas/</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)
HAS 2014	Haute Autorite de Sante. <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adempas_en_ct13594.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adempas_en_ct13594.pdf</a> , <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13594_ADEMPAS_PIC_INS_avis2_CT13594.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13594_ADEMPAS_PIC_INS_avis2_CT13594.pdf</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/riociguat_Adempas_FINAL_June_2015_Amended_08.06.15_16.06.15_08.07_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/riociguat_Adempas_FINAL_June_2015_Amended_08.06.15_16.06.15_08.07_for_website.pdf</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)

Zorginstituut Nederland 2015	Zorginstituut Nederland. <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/rapport/2015/02/23/riociguat-adempas-bij-pulmonale-arteriele-hypertensie-pah/Riociguat+%28Adempas%29+bij+pulmonale+arteri%C3%ABle+hypertensie+%28PAH%29.pdf">https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/rapport/2015/02/23/riociguat-adempas-bij-pulmonale-arteriele-hypertensie-pah/Riociguat+%28Adempas%29+bij+pulmonale+arteri%C3%ABle+hypertensie+%28PAH%29.pdf</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)
IQWiG 2015	Riociguat – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung G14-02 Version 1.0 <a href="https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html">https://www.iqwig.de/de/suche.1029.html</a> (data dostępu: 22.12.2017 r.)
ACC 2014	Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2014;146(2):449-75.
ESC/ERS 2015	European Society of Cardiology, European Respiratory Society. Wytuczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)//Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego.
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Adempas	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas (data dostępu 21.12.2017 r.)
Kurzyna 2015	Kurzyna M. Realizacja Programów NFZ. Leczenie PAH i CTEPH w Polsce w 2016 roku. 6 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Poznań, 18-19.11.2016.
Coyle 2016	Coyle K, Coyle D, Blouin J, Lee K, Jabr MF, Tran K, Mielniczuk L, Swiston J, Innes M. Cost Effectiveness of First-Line Oral Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Modelling Study. Pharmacoeconomics. 2016;34(5):509-20.
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness. March 2015.

