

Rekomendacja nr 6/2018

z dnia 12 stycznia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl., Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl., Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl., Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl., Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 0,5 mg, 42 tabl.,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1 mg, 42 tabl.,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 1,5 mg, 42 tabl.,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2 mg, 42 tabl.,
- Adempas (riocyguat), tabletki powlekane, 2,5 mg, 42 tabl.,

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za zasadne.

Nie odnaleziono randomizowanych badań wskazujących na skuteczność wnioskowanej technologii względem refundowanych komparatorów. Jednakże wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany dystansu w teście sześciominutowego marszu, zarówno w zakresie porównań: riocyguat względem macycentan+sildenafil, riocyguat+bosentan względem macycentan+sildenafil.

Dostępne randomizowane badania wskazały wyższość monoterapii riocyguatem względem placebo w zakresie: zmiany dystansu w teście sześciominutowego marszu, zmiany oporu naczyniowego, zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), zmiany jakości życia – kwestionariusz LPH. W przypadku porównania riocyguat+bosentan względem bosnetanu, wnioskowana interwencja wykazała wyższość jedynie w zakresie zmiany oporu naczyniowego. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano zmian istotnych statystycznie.

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, zarówno koszty leczenia riocyguatem w monoterapii jak i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem są niższe w porównaniu z terapią skojarzoną sildenafilem z macytentanem. Dlatego też analiza wpływu na budżet wykazała, że po wprowadzeniu wnioskowanego leku możliwe, że nastąpi zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na zasadność finansowania wnioskowanej technologii: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, All Wales Medicines Strategy Group 2015, Scottish Medicines Consortium 2015, Zorginstituut Nederland 2015, Haute Autorité de Santé 2014, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee for Pharmaceutical Benefits Scheme 2014.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego o proponowanej cenie 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].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrojeniu płucnym.

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

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym NP wynosił 2,8 roku, natomiast dla chorych w IV klasie czynnościowej nie przekraczał 6 mies. U chorych leczonych prostanoidami, antagonistami receptora endoteliny lub inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 stwierdzono wydłużenie czasu przeżycia. Szacuje się, że 12 i 24 mies. od rozpoznania przeżywa odpowiednio ~90% i ~80% leczonych chorych z TNP. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym – 95% z nich przeżywa 5 lat. Spośród podtypów tętniczego NP najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Większość chorych z TNP umiera z powodu schyłkowej niewydolności prawej komory serca, ale obserwuje się również pewien odsetek nagłych zgonów. Ich przyczyna nie jest jasna.

Alternatywna technologia medyczna

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 (BOS), iloprostem, treprostynil,
- w ramach programu lekowego B.68. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) substancje tj.: epoprostenol, macytentan (MAC), sildenafil (SIL).

Zgodnie z treścią powyższych 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).

Opis wnioskowanego świadczenia

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenku 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 endogenny 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Adempas jest wskazany w:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO:
 - z nieoperowalnym CTEPH;
 - z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym;

w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

- w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym 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.

Poprzez kryteria włączenia oraz wyłączenia wnioskowany program obejmują węższą populację niż wskazanie rejestracyjne. Zgodnie z kryteriami włączenia monoterapię otrzymają pacjenci u których jako leczenie początkowe leczenie sildenafilem lub tadalafilami okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane oraz od II do III klasy NYHA.

Natomiast w przypadku terapii skojarzonej (riocyguat + bosentan) do programu włączani będą pacjenci posiadający III klasę czynnościową NYHA, którzy leczeni byli jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub leczeniu terapią skojarzoną (w ramach programów leczenia TNP), które okazało się nieskuteczne lub było źle tolerowane.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną oparto na 6 badaniach:

- PATENT-1 – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania riocyguatu w porównaniu z placebo (część z osób w obu grupach przyjmowała lek z grupy antagonistów receptora endoteliny, głównie bosentan), okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu wg Cochrane Collaboration oceniono dla każdej z domen jako niskie. W badaniu wzięło udział 443 pacjentów:
 - 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);
 - RIO mono w kontekście badania PATENT-1 – wyniki dla grupy osób, które przyjmowały riocyguat (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);
- PATENT-2 – jednoramienne badanie eksperymentalne dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania riociguatu, będące kontynuacją badania PATENT-1 (tj. w badaniu PATENT-1 część z osób przyjmowała lek z grupy antagonistów receptora endoteliny). Wiarygodność metodologiczną oceniono w skali NICE na 8 pkt z 8 możliwych;
- RESPITE – jednoramienne badanie eksperymentalne dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania riocygautu (większość pacjentów w momencie rozpoczęcia badania przyjmowała dodatkowo lek z grupy antagonistów receptora endoteliny). Wiarygodność metodologiczną oceniono w skali NICE na 6 pkt z 8 możliwych (utrata punktów wynikała z: braku dokładnego opisu głównych wyników badania oraz braku sklasyfikowania poszczególnych punktów końcowych);
- 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). Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu wg Cochrane Collaboration oceniono dla każdej z domen jako niskie. W badaniu wzięło udział 742 pacjentów:
 - 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.
- SERAPH – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w porównaniu do bosentanu. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni. W badaniu wzięło udział 28 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu wg Cochrane Collaboration oceniono dla większości domen jako niskie (ryzyko błędu dla elementu „zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych” zostało ocenione jako nieznane);
- SUPER – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w porównaniu do placebo. Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni. W badaniu wzięło udział 277 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu wg Cochrane Collaboration oceniono dla większości domen jako niskie (ryzyko błędu zostało ocenione jako

nieznane dla elementów: „zaślepienia osób oceniających wystąpienie punktów końcowych“, „niekompletne dane“).

W ramach analizy skuteczności przedstawiono również jedno badanie skuteczności praktycznej dotyczące stosowania riocyguatu:

- *Sulica 2015* – wiarygodność metodologiczną w badaniu oceniono w skali NICE na 4 pkt z 8 możliwych (utrata punktów wynikała z: brak przeprowadzenia badania w więcej niż jednym centrum, braku prospektywnego zbierania danych, braku wyraźnego opisanie, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno oraz braku sklasyfikowania poszczególnych punktów końcowych).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z technologią alternatywną przeprowadzono porównanie pośrednie, wykorzystujące badania SERAPH oraz SUPER jako badania pomostowe.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *medium difference* – różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans;
- RD – ang. *Risk difference* – różnica ryzyk;

Skuteczność

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWD – ang. *6 minute walk distance*), zarówno w zakresie porównania RIO vs MAC + SIL jak i RIO + BOS vs MAC + SIL.

W ramach przedstawionych badań użytych do porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie przewagę w zakresie następujących punktów końcowych:

- Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu:
 - RIO 2,5 mg vs PLC – wydłużenie o 36,00 m – MD=36,00 (95% CI: 18,93; 53,07)
 - RIO mono vs PLC – wydłużenie o 38,00 m – MD=38,00 (95% CI: 13,07; 62,94)
 - MAC vs PLC – wydłużenie o 21,90 m – MD=21,90 (95% CI: 5,56; 38,24)
 - MAC + SIL vs SIL – wydłużenie o 25,70 m – MD=25,70 (95% CI: 7,04; 44,36)
- Zmiana oporu naczyniowego:
 - RIO 2,5 mg vs PLC – spadek o 214,00 dyn*sec*cm⁻⁵ – MD=-214,00 (95%CI: -282,75; -145,25);
 - RIO mono vs PLC – spadek o 276,00 dyn*sec*cm⁻⁵ – MD=-276,00 (95%CI: -385,68; -166,32);
 - RIO + BOS vs BOS – spadek o 128,00 dyn*sec*cm⁻⁵ – MD=-128,00 (95%CI: -213,03; -42,97).
 - MAC vs PLC – spadek o 44,50 dyn*sec*cm⁻⁵ – MD=-44,50 (95%CI: -59,57; -29,43);
- Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP)
 - RIO 2,5 mg vs PLC – spadek o 430,00 pg/ml – MD=-430,00 (95%CI: -724,86; -135,14);
 - RIO mono vs PLC – spadek o 633,00 pg/ml – MD=-633,00 (95%CI: -959,38; -306,62);
- Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga

- RIO 2,5 mg vs PLC – spadek o 0,50 pkt w skali Borga - MD=-0,50 (95%CI: -0,92; -0,08);
- Zmiana jakości życia – kwestionariusz LPH
 - RIO 2,5 mg vs PLC – spadek o 6,40 pkt – MD=-6,40 (95%CI: -10,33; -2,47),
 - RIO mono vs PLC – spadek o 7,60 pkt – MD=-7,60 (95%CI: -13,04; -2,16),
- Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą
 - MAC vs PLC – wyższa o 85% szansa – OR=1,85 (95%CI: 1,15; 2,95);
- Pogorszenie kliniczne:
 - RIO 2,5 mg vs PLC:
 - Niższa o 82% szansa wystąpienia wszystkich zdarzeń – OR=0,18 (95% CI: 0,05; 0,68), a RD= -5,17 (95% CI: -9,63; -0,71);
 - Niższa o 90% szansa rozpoczęcia nowego leczenia przeciw nadciśnieniu płucnemu – OR=0,10 (95% CI: 0,01; 0,83), a RD= -3,57 (95% CI: -7,07; -0,08);
- Zdarzenia niepożądane związane z TNP lub zgon z dowolnej przyczyny:
 - MAC vs PLC:
 - Niższa o 47% szansa wystąpienia wszystkich zdarzeń – OR=0,53 (95% CI: 0,37; 0,76), a RD= -15,00 (95% CI: 23,50; 6,49)
 - Niższa o 46% szansa pogorszenia klinicznego – OR= 0,54 (0,37; 0,80), a RD= -12,82 (20,89; -4,75).

W ramach przedstawionych badań użytych do porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- Zmiana dystansu w teście 6-minutowego marszu(:
 - RIO + BOS vs BOS
- Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP):
 - RIO + BOS vs BOS;
- Zmiana oceny duszności wysiłkowej w skali Borga
 - RIO mono vs PLC;
 - RIO + BOS vs BOS;
- Zmiana jakości życia – EQ-5D
 - RIO 2,5 vs PLC
 - RIO mono vs PLC;
 - RIO + BOS vs BOS;
- Zmiana jakości życia – kwestionariusz LPH
 - RIO + BOS vs BOS;
- Zmiana klasy czynnościowej WHO na niższą
 - RIO 2,5 mg vs PLC;
- Pogorszenie kliniczne:
 - RIO 2,5 mg vs PLC: hospitalizacja związana z nadciśnieniem płucnym, spadek 6MWD spowodowany nadciśnieniem płucnym, wydłużające się pogorszenie WHO-FC z powodu nadciśnienia płucnego, zgon;
- Zdarzenia niepożądane związane z TNP lub zgon z dowolnej przyczyny:

- MAC vs PLC: zgon z dowolnej przyczyny, rozpoczęcie leczenia prostanoidem, przeszczep płuca.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Sulica 2015 zawarto opis trzech pacjentów. U żadnego z nich nie zaobserwowano pogorszenia klinicznego. Po 6 miesiącach zmiana 6MWD wynosiła: 38 m, 50 m, 152 m (4 tygodniowy horyzont). U dwóch nastąpiła zmiana klasy WHO-FC z III na II, a trzeci pozostał w II.

Bezpieczeństwo

W ramach przedstawionych badań użytych do porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych:

- RIO 2,5 mg vs PLC:
 - Prawie trzykrotnie wyższa szansa wystąpienia niestrawności – OR=2,70 (95% CI: 1,32; 5,54), a RD=10,96 (95% CI: 4,22; 17,70);
 - Prawie czterokrotnie wyższa szansa wystąpienia niedokrwistości – OR=3,70 (95% CI: 1,08; 12,63), a RD=5,89 (95% CI: 1,58; 10,19);
 - Niższa o 57% szansa wystąpienia kaszlu – OR=0,43 (95% CI: 0,19; 0,97), RD nie było istotne statystycznie;
- MAC vs PLC:
 - Ponad czteroipółkrotnie wyższa szansa wystąpienia niedokrwistości – OR=4,59 (95% CI: 2,07; 10,18), a RD=10,01 (95% CI: 5,21; 14,81);
 - Niższa o 51 szansa wystąpienia hospitalizacji związanej z tętniczym nadciśnieniem płucnym – OR=0,49 (95%CI: 0,33; 0,75).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- RIO 2,5 mg vs PLC: dowolne zdarzenia niepożądane, obrzęki obwodowe, nudności, zawroty głowy, biegunka, wymioty, zapalenie górnych dróg oddechowych, duszność, zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja związana z tętniczym nadciśnieniem płucnym
- MAC vs PLC: dowolne zdarzenia niepożądane, ból głowy, obrzęki obwodowe, zawroty głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, duszność, kaszel, zgon z dowolnej przyczyny

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.

Natomiast 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.

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.

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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników stanowi fakt iż brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem. Analizę skuteczności oparto o porównanie pośrednie.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 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 żadnym ze zidentyfikowanych badań nie zawarto warunku, tj. nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako leczenie początkowe (w przypadku riocyguatu 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 riocyguatu stosowanego w skojarzeniu z bosentanem).
- 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 nie może być komparatorem dla osób z II klasą czynnościową, którzy wg wnioskowanego programu lekowego mogą być kwalifikowani do leczenia riocyguatem w monoterapii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*)



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. Progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu z MAC+SIL, przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów, w horyzoncie czasowym wynoszącym 22 miesiące. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjent + NFZ). 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.

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.

Według modelu wnioskodawcy koszty leczenia riocyguatem w monoterapii są niższe w stosunku do kosztów terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Oszczędności dla NFZ wynoszą, w wariantcie bez RSS: 26 632,03 zł, a w wariantcie z RSS: [REDAKTOWANE]. Zastosowanie riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem powoduje dodatkowy wydatek w wariantcie bez RSS: 42 946,31 zł, natomiast oszczędności w porównaniu do komparatora są generowane w wariantcie z RSS: [REDAKTOWANE].

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

Ograniczenia analizy

Ze względu na fakt, iż podstawą analizy ekonomicznej jest analiza kliniczna, wszystkie ograniczenia odnoszące się do efektywności klinicznej mają również zastosowanie do oceny opłacalności. Dlatego też podstawowym ograniczeniem jest fakt iż wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów nie posiadając bezpośrednich badań wskazujących na podobną skuteczność omawianych technologii.

Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem. Dlatego też zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków.

Urzędowa cena zbytu zgodna z wymienionym artykułem wynosi:

- 6 005,69 PLN – dla monoterapii RIO;
- 4 505,12 PLN – dla terapii skojarzonej RIO + BOS.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca oszczoł, że liczba pacjentów włączana do programu będzie wynosić:

- 24,7 osób w 1 roku;
- 84,6 osób w 2 roku;

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące koszty, ponoszonych przez płatnika w okresie stosowania uwzględnionych interwencji:

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

Wprowadzenie finansowania VEN w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie wiązało się ze zmniejszeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 37 587,00 PLN w 1. roku;
 - 128 801,25 PLN w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:
 - [redacted] w 1. roku;
 - [redacted] w 2. roku.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników analizy wpływu na budżet jest niepewność rozmiaru populacji. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego pod koniec 2016 roku w ośrodkach referencyjnych leczenia TNP w Polsce. Oszacowania te uwzględniają 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 riocytuatem oraz terapię skojarzoną riocytuatu z bosentanem w kolejnych latach analizy.. Oszacowana liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia w kolejnych latach analizy może być obciążona błędem, co zostało podkreślone w analizie wnioskodawcy

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych wskazujących na porównywalną skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z obecnie refundowanym komparatorem. Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany dystansu w 6MWT, zarówno w zakresie porównania RIO vs MAC + SIL jak i RIO + BOS vs MAC + SIL. Jednakże wynik ten może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego. Dlatego też zasadnym wydaje się w takim przypadku zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka opartego o efekty zdrowotne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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 analizie wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne, przy czym dwie z nich należy traktować jako jeden dokument:

- European Society of Cardiology/ European Respiratory Society (ESC/ERS) 2015 (przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2015 r.);
- American College of Cardiology (ACC) 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.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanego wskazania, wszystkie z nich były pozytywne:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2015;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015;
- Zorginstituut Nederland 2015;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2014;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee for Pharmaceutical Benefits Scheme (PBAC) 2014.

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 riocyguat jest lekiem sierocym o udowodnionym korzystnym działaniu u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym NP oraz TNP. Należy monitorować liczbę chorych objętych leczeniem oraz koszty leczenia ponoszone przez ubezpieczyciela

Według zaktualizowanych informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w listopadzie 2017 r., lek Adempas jest refundowany w następujących krajach: Austria, Belgia, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Rumunia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości rozpatrywanych krajów nie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Adempas jest finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Estonia, Litwa, Węgry, Grecja.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.10.2017 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie oceny 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)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie oceny 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)”
2. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.5.2017. 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)”