



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia
zmian w zapisach programów lekowych:
„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)
(ICD-10: I27, I27.0)” oraz
„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem,
epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10: I27,
I27.0)”**

Opracowanie nr: OT.4320.7.2018

Data ukończenia: 7 czerwca 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

6MWD	test 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walking distance</i>)
AAC	<i>American College of Cardiology</i>
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	<i>American Heart Association</i>
AHRQ	<i>Agency for Health Research and Quality</i>
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	brak danych
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>brain natriuretic peptide</i>)
BOS	bosentan
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>credible interval</i>)
CPET	sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria)
CTD	choroba tkanki łącznej
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
CYP2C9	inhibitor flukonazolu
CYP3A4	inhibitor (ketokonazol, ritonawir)
EAN	Europejski kod towarowy (ang. <i>europaean article numer</i>)
ECMO	resuscytacja krążeniowo-oddechowa (ang. <i>extracororeal membrane oxygenation</i>)
ECS	<i>European Society of Cardiology</i>
EKG	elektrokardiogram
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptora endoteliny
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ETA	Endotelina A
ETB	Endotelina B
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGN	górną granicę normy
GIN	<i>Guidelines International Network</i>
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
i.v.	podanie dożylnie
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ILO	iloprost
iNO	tlenek azotu
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary arterial pressure</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAION	niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNTB	<i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NT-pro-BNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro-brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NZGG	<i>New Zealand Guidelines Group</i>
OW	Oddział Wojewódzki
p	istotność statystyczna
PDE-5/PDE-5i	fosfodiesteraza typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5 inhibitor</i>)

PL	program lekowy
PLC	placebo
PoPH	tętnicze nadciśnienie płucne związane z nadciśnieniem wrotnym (ang. <i>portopulmonary hypertension</i>)
PPHN	przetrwale nadciśnienie płucne
PPHN	przetrwale nadciśnienie płucne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle/ventricular</i>)
s.c.	podskórnice
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe
sGC	rozpuszczalna cykloaza guanylowa (ang. <i>soluble guanylate cyclase</i>)
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIL	sildenafil
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	Rejestr System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SVR	systemowy opór naczyniowy (ang. <i>systemic vascular resistance</i>)
TAD	tadalafil
TAPSE	miar wychylenia skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej (ang. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKWR	tomografia komputerowa o dużej rozdzielczości
TNP, PAH, PH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
TRE	treprostynil
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-FC	<i>World Health Organization functional class</i>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
4. Interwencja oceniania	13
4.1. Charakterystyka ocenianych technologii.....	13
5. Ocena proponowanych zmian	18
6. Zmiany w programach lekowych	48
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	48
6.2. Opis metodyki.....	48
6.3. Zmiany w programach lekowych podlegające ocenie Agencji.....	49
6.3.1. Zmiana nr 1.....	49
6.3.2. Zmiana nr 2.....	52
6.3.3. Zmiana nr 3.....	53
6.3.4. Zmiana nr 4.....	54
6.3.5. Zmiana nr 5.....	55
6.3.6. Zmiana nr 6.....	56
6.3.7. Zmiana nr 7.....	63
6.3.8. Zmiana nr 8.....	65
6.3.9. Zmiana nr 9.....	66
6.3.10. Zmiana nr 10.....	71
6.3.11. Zmiana nr 11.....	71
6.3.12. Zmiana nr 12.....	72
6.3.13. Zmiana nr 13.....	78
6.3.14. Zmiana nr 14.....	83
6.3.15. Zmiana nr 15.....	83
6.3.16. Zmiana nr 16.....	84
6.3.17. Zmiana nr 17.....	85
6.3.18. Zmiana nr 18.....	87
6.3.19. Zmiana nr 19.....	90
6.3.20. Zmiana nr 20.....	96
6.3.21. Zmiana nr 21.....	104
6.3.22. Zmiana nr 22.....	106
6.3.23. Zmiana nr 23.....	106
6.3.24. Zmiana nr 24.....	107
6.3.25. Zmiana nr 25.....	109
6.3.26. Zmiana nr 26.....	110
7. Opinie ekspertów.....	112

8. Dane NFZ	113
9. Źródła	115
10. Załączniki - strategie wyszukiwania	117
10.1. Załącznik 1	117
10.2. Załącznik 2	118
10.3. Załącznik 3	120
10.4. Załącznik 4	122
10.5. Załącznik 5	124
10.6. Załącznik 6	126
10.7. Załącznik 7	127
10.8. Załącznik 8	128

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

17.05.2018 r.,
PLA.4604.354.2018 IK: 1332940.MC

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programach lekowych:

- „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”,
- „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna* i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Podmiot Odpowiedzialny
Program lekowy B.31			
bosentan			
Bosentan Sandoz, 125 mg tabletki powlekane	56 tabletek powlekanych	5909991100063	Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria
Bopaho, 62,5 mg tabletki powlekane	56 tabletek powlekanych	5909991102807	Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska
Bopaho, 125 mg tabletki powlekane	56 tabletek powlekanych	5909991102869	Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska
Stayveer, 125 mg tabletki powlekane	56 tabletek powlekanych	7640161080027	Marklas Nederland BV, Beneluxlaan 2b, 3446 GR Woerden, Holandia
iloprost			
Ventavis 10 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji	30 ampułki po 1 ml	5909990609079	Bayer AG, 51368 Leverkusen, Niemcy
Ventavis 20 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji	42 ampułki po 1 ml	5908229300633	
treprostynil			
Remodulin, 1 mg/ml, roztwór do infuzji	1 fiolka 20 ml	5909990046805	Ferrer Internacional, S.A., Gran Vía Carlos III, 94 08028 – Barcelona, Hiszpania
Remodulin, 2,5 mg/ml, roztwór do infuzji	1 fiolka 20 ml	5909990046850	

Remodulin, 5 mg/ml, roztwór do infuzji	1 fiolka 20 ml	5909990046867	
Remodulin, 10 mg/ml, roztwór do infuzji	1 fiolka 20 ml	5909990046874	
Program lekowy B.68			
epoprostenol			
Veletri, 0,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji	1 fiolka po 0,5 mg	5909991089085	Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower 13th Floor 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, Wielka Brytania
Veletri, 1,5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji	1 fiolka po 1,5 mg	5909991089092	
macytentan			
Opsumit, 10 mg tabletki powlekane	30 tabletek powlekanych	7640111931133	Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower 13th Floor 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, Wielka Brytania
sildenafil			
Granpidam, 20 mg tabletki powlekane	90 tabletek	5055565731932	Sage House, 319 Pinner Road, 35 North Harrow, Middlesex HA1 4HF, Wielka Brytania
Remidia, 20 mg tabletki powlekane	90 tabletek	5903060610545	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g proszku	5909990967780	Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Francja
Sildenafil Zentiva, 20 mg tabletki powlekane	90 tabletek	5909991355715	Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.
Revatio, 20 mg tabletki powlekane	90 tabletek	5909990423040	Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

*produkty lecznicze refundowane w ramach programu lekowego B.31 i B.68. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) zgodnie z zapisami programów lekowych: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” oraz „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem z dnia 16 maja 2018 r., znak PLA.4604.354.2018 IK: 1332940.MC (data wpływu do AOTMiT 17.05.2018 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programach 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)”.

W załączeniu przekazane zostały proponowane, nowe zapisy ww. programów lekowych, obecnie obowiązujące treści programów lekowych B.31. i B.68.

Mając na uwadze szeroki zakres otrzymanego zlecenia, poruszający wiele problemów klinicznych, przy wyznaczonym na dzień 12 czerwca 2018 r. terminie na realizację zlecenia, możliwe było jedynie odniesienie proponowanych zmian do aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, w szczególnych przypadkach wyszukanie dodatkowych danych oraz wskazanie, które zmiany potencjalnie wpłyną na wydatki płatnika publicznego.

W procesie oceny wykorzystano także opinie ekspertów klinicznych.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10:

- I27 Inne zespoły sercowo-płucne
- I27.0 Pierwotne nadciśnienie płucne

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary hypertension – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg (milimetr słupa rtęci) w spoczynku, oznaczone podczas cewnikowania prawej części serca. Tętnicze nadciśnienie płucne obejmuje niejednorodne stany, których wspólną cechą są obrazy kliniczne i hemodynamiczne oraz zasadniczo identyczne zmiany patomorfologiczne w mikrokrążeniu płucnym. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, grupa 1.) jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego PH i naczyniowym oporem płucnym > 3 WU, przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego PH, np. PH w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH lub innych sporadycznie występujących chorób; PAH obejmuje rozmaite postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrążeniu płucnym.

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

Źródło: AWA Veletri, Szczeklik 2017

Klasyfikacja

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych nadciśnienia płucnego:

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP, ang. *pulmonary arterial hypertension*, 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

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 1. Klasy czynnościowe WHO i NYHA przydatne w klasyfikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Klasa	WHO	NYHA
I	Chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani 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	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
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	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy
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	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy

Źródło: Szczeklik 2017, ESC/ERS 2015

Etiologia i patogenezę

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

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 tętniczym 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

Cele leczenia i strategia obserwacji przedłużonej

Ogólnym celem leczenia u pacjentów z PH jest osiągnięcie statusu niskiego ryzyka, co jest zazwyczaj

związane z dobrą wydolnością wysiłkową, dobrą jakością życia, dobrą funkcją RV i niskim ryzykiem zgonu. Konkretnie oznacza to, w miarę możliwości przywrócenie i/lub utrzymanie pacjenta w II klasie WHO-FC. U większości pacjentów będzie to oznaczało uzyskanie prawidłowego lub niemal prawidłowego dystansu 6MWD. Zaproponowano kilka celów leczenia dla 6MWD, w tym > 380, > 440 i > 500 m. Wszystkie te liczby są oparte na analizie przeżycia w wybranych grupach chorych lub na opiniach ekspertów. W wytycznych ESC/ERS 2015 przyjęto próg > 440 m, ponieważ liczba ta pochodzi z analizy największej dotychczas przebadanej grupy chorych. Niemniej, należy uwzględnić indywidualne czynniki i można przyjąć niższe wartości u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z chorobami współistniejącymi, podczas gdy wartości > 440 m mogą nie być wystarczające u młodszych pacjentów bez chorób współistniejących. Szczególnie u tych pacjentów należy regularnie wykonywać CPET, gdyż badanie to dostarcza bardziej obiektywnych informacji na temat wydolności wysiłkowej i funkcji RV. Należy zauważyć, że powyższe cele leczenia nie zawsze

są realne i mogą nie być możliwe do osiągnięcia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u osób z poważnymi chorobami współistniejącymi lub u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku.

Źródło: ESC/ERS 2015

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 miesiące 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

4. Interwencja oceniania

4.1. Charakterystyka ocenianych technologii

Poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych dla poszczególnych preparatów podawanych w ramach programów lekowych B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” oraz B.68: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Klasa leków	PDE-5	ERA		prostanoidy		
Substancja czynna	sildenafil	bosentan	macytentan	epoprostenol	iloprost	treprostynil
Kod ATC	G04BE03 leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji	C02KX01 inne leki przeciwnadciśnieniowe	C02KX04 inne leki przeciwnadciśnieniowe	B01AC09 leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny	B01AC11 leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny	B01AC21 inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny
Wskazanie zarejestrowane [na podst. pkt 4.1. ChPL]	Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej. <u>Dzieci i młodzież</u> Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń wg klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach: ▪ pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętniczym nadciśnieniu płucnym, ▪ tętniczym nadciśnieniu płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych	Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. Pulmonary arterial hypertension, PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. Functional Class, FC) według WHO. Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi	Wskazania do stosowania produktu VELETRI: Tętnicze nadciśnienie płucne Produkt VELETRI jest wskazany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u pacjentów w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Hemodializa Produkt VELETRI jest wskazany do stosowania podczas hemodializy	W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.	Leczenie samoistnego lub dziedzicznego tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawienia tolerancji wysiłkowej i objawów chorobowych u pacjentów, znajdujących się w III czynnościowej klasie wg NYHA.

	<p>produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca.</p>	<p>▪ tętnicznym nadciśnieniu płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.</p> <p>Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO.</p>	wadami serca.	<p>w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.</p>		
Droga podania [dot. leków refundowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.31. i B.68.]	doustnie	doustnie	doustnie	droga dożylna przez centralny cewnik żylny przy użyciu przenośnej pompy infuzyjnej	inhalacja	podskórnie lub dożylnie
Dawkowanie	<p>U dorosłych zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę.</p> <p>Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg trzy razy na dobę.</p>	<p>U pacjentów dorosłych, leczenie należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Zalecana dawka początkowa i podtrzymująca stosowana u dzieci z TNP w wieku 1 roku i starszych wynosi 2 mg/kg mc., rano</p>	Opsumit należy przyjmować doustnie w dawce 10 mg raz na dobę.	<p>Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę.</p> <p>Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg mc./min od maksymalnej tolerowanej dawki,</p>	<p>Rozpoczynając leczenie produktem Ventavis pierwsza dawka iloprostu podawana w inhalacji powinna wynosić 2,5 mikrograma podawanego przez ustnik nebulizatora. W przypadku dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do 5 mikrogramów iloprostu i utrzymać takie dawkowanie. W przypadku słabej tolerancji dawki 5 mikrogramów</p>	<p>Zalecana początkowa dawka infuzji u osób dorosłych wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna być zmniejszona do 0,625 ng/kg mc./min. Dawkę infuzji należy zwiększać, w przyrostach 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie</p>

		<p>i wieczorem.</p> <p>U dorosłych leczenie produktem Bosentan Sandoz należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększać ją do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. Nie przeprowadzono badania klinicznego porównującego stosunek skuteczności do bezpieczeństwa stosowania u dzieci dawek 2 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. podawanych dwa razy na dobę.</p>		<p>która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka wynosi 5 nanogramów/kg mc./min lub mniej, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od dawki 1 ng/kg mc./min.</p> <p>Generalnie należy oczekiwać, że zaistnieje konieczność zwiększenia dawki w porównaniu z dawką, którą podawano na początku długotrwałej infuzji. Szybkość infuzji należy zwiększać jednorazowo o 1 do 2 nanogramów/kg mc./min w odstępach czasu wystarczających dla oceny odpowiedzi klinicznej pacjenta; odstępy takie powinny wynosić co najmniej 15 minut.</p>	<p>dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma iloprostu.</p> <p>Dawka dobowa</p> <p>Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.</p>	<p>w przyrostach 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.</p> <p>Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i która jest dobrze tolerowana przez pacjenta.</p>
Sposób podawania na podstawie ChPL	doustnie	doustnie	doustnie	ciągła infuzja dożylna	nebulizacja	ciągła infuzja podskórna lub dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sildenafil jest silnym selektywnym	Bosentan jest podwójnym	Macytentan jest doustnym, silnym	Epoprostenol jest najsilniejszym	Iloprost, substancja czynna produktu	Treprostynil jest analogiem

	<p>inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP.</p> <p>Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz.</p> <p>U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.</p>	<p>antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A, jak i B (ET_A i ET_B). Bosentan zmniejsza zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy opór naczyniowy, co prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej serca bez przyspieszenia akcji serca.</p> <p>Bosentan konkuruje z neurohormonem endoteliny-1 (ET-1) i innymi peptydami ET o wiązanie z receptorami ET_A i ET_B, z nieco większym powinowactwem do receptorów ET_A (K_i = 4,1-43 nanomoli) niż do receptorów ET_B (K_i = 38-730 nanomoli). Bosentan wybiórczo blokuje receptory ET i nie wiąże się z innymi receptorami.</p>	<p>antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ET_A jak i ET_B; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ET_A niż ET_B w warunkach <i>in vitro</i>. Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to zachodzącej z udziałem endoteliny aktywacji układu wtórnych przekaźników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich.</p>	<p>ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi. Jest także silnym lekiem rozszerzającym naczynia.</p> <p>Większość swych działań epoprostenol wywiera przez stymulację cykazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3'5' adenylozynomonofosforanu (cAMP). Zwiększone stężenie cAMP reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez stymulację jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie stężenia wapnia w cytoplazmie, od którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania.</p>	<p>Ventavis, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach <i>in vitro</i> zaobserwowano następujące działania farmakologiczne:</p> <p>Hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozszerzenie tętniczek i żyłek ▪ Wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach ▪ Stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego 	<p>prostacykliny. Produkt leczniczy powoduje bezpośrednie rozszerzenie naczyń krwionośnych w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym, oraz zmniejsza agregację płytek.</p>
--	--	--	---	---	---	--

Źródła: ChPL Granpidam, ChPL Remidia, ChPL Revatio, ChPL Sildenafil Zentiva, ChPL Bosentan Sandoz, ChPL Bopaho, ChPL Stayveer, ChPL Veletri, ChPL Ventavis, ChPL Remodulin, ChPL Opsumit

5. Ocena proponowanych zmian

Ocenę proponowanych zmian w programie lekowym oparto o aktualne wytyczne kliniczne:

- europejskie z 2015 roku – *European Society of Cardiology (ECS)* i *European Respiratory Society (ERS)*;
- amerykańskie z 2015 roku – *American Heart Association (AHA)* i *American Thoracic Society (ATS)*.

Ponadto, wystąpiono o opinię do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi.

W poniższych tabelach przedstawiono porównania programów lekowych z proponowanymi zmianami z aktualnie obowiązującymi programami lekowymi. Poszczególne zmiany zostały opatrzone komentarzem Agencji, informacjami z rekomendacji klinicznych i/lub opiniami ekspertów.

Tabela 3 Analiza różnic w brzmieniu zapisów załączonego do aktualizacji programu lekowego B.31: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” w porównaniu do obowiązującego programu

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
Kolumna: ŚWIADCZENIOBIORCY		
<p>A. Leczenie TNP u dorosłych 1. Leczenie I rzutu 1.1. Leczenie I rzutu bosentanem 1.1.1 Kryteria włączenia pacjentów do leczenia I rzutu bosentanem: Do leczenia I rzutu bosentanem w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w III klasie czynnościowej według WHO; 2) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) z wyjątkiem pierwotnego (idiopatycznego i dziedzicznego) TNP oraz TNP powstałego w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych; 3) wiek 18 lat i powyżej. 	<p>A. Leczenie TNP u dorosłych 1. Leczenie początkowe bosentanem. 1.1 Kryteria włączenia pacjentów do początkowego bosentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) II lub III klasa czynnościowa według WHO; 3) udokumentowany aktualnie lub w przeszłości brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) - wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym; 4) wiek 18 lat i więcej. 	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.1 (zmiana nr 1)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana ta jest zasadna, wpłynie na poprawę skuteczności leczenia i nie wpłynie istotnie na budżet płatnika publicznego.</p>
<p>1.1.2 Określenie czasu leczenia bosentanem w ramach leczenia I rzutu Czas leczenia bosentanem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>1.2 Określenie czasu leczenia bosentanem w ramach leczenia początkowego. Czas leczenia bosentanem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>Zmiana lingwistyczna, niewymagająca oceny merytorycznej i niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>
<p>1.1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu bosentanem u dorosłych Pacjent zostaje wyłączony z leczenia I rzutu bosentanem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii; 2) ciężka niewydolność wątroby klasa Child-Pugh B lub C; 3) Aktywność AspAT lub AIAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AIAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia; 4) przebyty udar mózgu; 5) zawał mięśnia sercowego; 6) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg; 7) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny; 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia; 	<p>1.3. Kryteria wyłączenia z leczenia początkowego bosentanem u dorosłych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie co najmniej jednego z przeciwwskazań wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego lub 2) brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli jej skuteczności. 	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.2 (zmiana nr 2)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>W wytycznych brak jest odniesienia do ograniczenia kryteriów wyłączenia z leczenia początkowego bosentanem u dorosłych. Wytyczne wskazują jedynie na konieczność przeprowadzania badania funkcji wątroby u pacjentów przyjmujących bosentan.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna, pozwala na włączenie do leczenia</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
10) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 11) ciąża lub laktacja.		pacjentów uprzednio dyskwalifikowanych z powodu zapisów nie posiadających uzasadnienia w literaturze. Wpływ wprowadzenia zmiany na budżet płatnika nie będzie istotny.
2. Leczenie II rzutu 2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia II rzutu u świadczenioborców w wieku 18 lat i powyżej 2.1.1 Do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem, treprostinilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach programu kwalifikują się pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym: 1) <u>po nieskutecznym leczeniu I rzutu</u> lub 2) <u>będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby.</u>	2. Leczenie II rzutu 2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia II rzutu bosentanem, iloprostem oraz treprostinilem u pacjentów w wieku 18 lat i więcej: 1) <u>zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) oraz</u> 2) <u>nieskuteczne leczenie początkowe</u> lub 3) <u>stwierdzona IV klasa czynnościowa wg WHO w momencie rozpoznania choroby.</u>	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.3 (zmiana nr 3) Zmiana techniczno-porządkowa, nie wymaga oceny Agencji. Wytyczne nie odnoszą się do proponowanej zmiany. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna – ma charakter techniczny.
2.2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia świadczeniobiorcy w ramach terapii II rzutu w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.	2.2. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia świadczeniobiorcy w ramach terapii II rzutu w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.	Bez zmian.
2.3. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu iloprostem Pacjent zostaje wyłączony z leczenia II rzutu iloprostem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: 1) ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa; 2) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy; 3) niewyrównana niewydolność serca, <u>niekontrolowana przez lekarza</u> ; 4) ciężkie zaburzenia rytmu serca; 5) <u>zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy</u> ; 6) wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym; 7) stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np.: aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy); 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) <u>nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach kwalifikacji</u> ; 10) brak współpracy z strony <u>świadczeniobiorcy</u> w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 11) ciąża – do decyzji lekarza prowadzącego; 12) laktacja.	2.3. Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu iloprostem: 1) ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa; 2) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy; 3) <u>niewyrównana niewydolność serca</u> ; 4) ciężkie zaburzenia rytmu serca; 5) wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego <u>niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym</u> ; 6) stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np.: aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy); 7) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 8) brak współpracy ze strony <u>pacjenta</u> w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli <u>jej skuteczności</u> ; 9) ciąża – do decyzji lekarza prowadzącego; 10) laktacja – <u>do decyzji lekarza prowadzącego</u> .	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.4 (zmiana nr 4) Zmiana nie do końca zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających iloprost, refundowanych z ramach programu lekowego. Według opinii ekspertów zmiany są zasadne. Pozwalają na włączenie leczenia u pacjentów uprzednio dyskwalifikowanych z powodu zapisów programu a nie z powodu klinicznie istotnych przeciwwskazań.
2.4 Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu treprostinilem: 1) nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową	2.4 Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu treprostinilem: 1) nadciśnienie płucne związane z potwierdzoną chorobą zarostową	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz.

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
<p>żył płucnych;</p> <p>2) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;</p> <p>3) ciężka niewydolność wątroby <u>klasa Child-Pugh C</u>;</p> <p>4) czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;</p> <p>5) wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;</p> <p>6) ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;</p> <p>7) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;</p> <p>8) nieleczone niewydolność serca;</p> <p>9) ciężkie zaburzenia rytmu serca;</p> <p>10) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg</p> <p>11) <u>epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy</u>;</p> <p>12) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>13) <u>nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia</u>;</p> <p>14) brak współpracy z strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p> <p>15) ciąża – do decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>16) laktacja.</p>	<p>żył płucnych;</p> <p>2) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;</p> <p>3) ciężka niewydolność wątroby - <u>klasa C wg Child-Pugh</u>;</p> <p>4) czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie, inny rodzaj krwawienia;</p> <p>5) wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;</p> <p>6) ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej;</p> <p>7) zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie ostatnich 6 miesięcy;</p> <p>8) nieleczone niewydolność serca;</p> <p>9) ciężkie zaburzenia rytmu serca;</p> <p>10) ciśnienie tętnicze krwi poniżej 90/50 mmHg</p> <p>11) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>12) <u>brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli jej skuteczności</u>;</p> <p>13) ciąża – do decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>14) laktacja – <u>do decyzji lekarza prowadzącego</u>.</p>	<p>6.3.5 (zmiana nr 5)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających trestinil, refundowanych z ramach programu lekowego. Epizody naczyniowe stanowią zgodnie z ChPL przeciwwskazanie do stosowania trestinilu.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do kwestii wyłączenia lub niewyłączenia z leczenia II rzutu trestinilem pacjentów, u których wystąpiły epizody naczyniowo-mózgowe.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiany są zasadne. Pozwalają na włączenie leczenia u pacjentów uprzednio dyskwalifikowanych z powodu zapisów programu a nie z powodu klinicznie istotnych przeciwwskazań.</p>
<p>2.5 Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu bosentanem określono w pkt 1.1.3.</p>	<p>2.5 Kryteria wyłączenia z leczenia II rzutu bosentanem określono w pkt 1.3.</p>	<p>Brak zmian.</p>
<p>2.6. Kryteria zmiany terapii u pacjentów, u których wcześniej, w ramach programu, stosowano leczenie II rzutu ambrisentanem :</p> <p>2.6.1. W przypadku utrzymywania się stabilnej poprawy po leczeniu ambrisentanem dopuszcza się możliwość powrotu do terapii I rzutu określonych w programie po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii I rzutu z zastrzeżeniem:</p> <p>a) <u>w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane ponowne wykonanie cewnikowania serca, na przykład cewnikowanie serca nie jest konieczne, jeżeli od ostatniego badania minęło mniej niż 3 miesiące lub</u></p> <p>b) <u>w przypadku, gdy dotychczasowe leczenie ambrisentanem doprowadziło do poprawy stanu świadczeniobiorcy do II klasy czynnościowej wg WHO świadczeniobiorca może zostać zakwalifikowany do terapii I rzutu określonej w programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.</u></p> <p><u>Oceny stabilnej poprawy dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia. Podjęcie decyzji o powrocie do terapii I rzutu należy do lekarza prowadzącego.</u></p>	<p>brak</p>	<p>Zmiana o charakterze technicznym.</p> <p>Mając na uwadze, że od marca 2018 r. ambrisentan przestał być refundowany w ramach programu zmiana wydaje się usunięciem zapisu wprowadzonego przejściowo na potrzeby zapewnienia pacjentom ciągłości leczenia</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
<p><u>2.6.2. W przypadku niemożności stosowania u świadczeniobiorcy ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dopuszcza się możliwość zastosowania innej terapii II rzutu określonej w programie po spełnieniu kryteriów włączenia do terapii II rzutu z zastrzeżeniem - w uzasadnionych klinicznie przypadkach nie jest wymagane ponowne wykonanie cewnikowania serca.</u></p> <p><u>Oceny niemożności stosowania u świadczeniobiorcy ambrisentanu lub braku osiągnięcia skuteczności klinicznej dokonuje lekarz prowadzący na podstawie wyników badań wykonanych w ramach monitorowania leczenia.</u></p>		
<p>Brak zapisów dot. stosowania bosentanu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi (terapia skojarzona)</p>	<p><u>3. Terapia skojarzona - leczenie bosentanem w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP</u></p> <p><u>3.1 Kryteria kwalifikacji do leczenia bosentanem w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi:</u></p> <p>1) <u>zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) oraz</u></p> <p>2) <u>nieskuteczne leczenie:</u></p> <p>a) <u>bosentanem w monoterapii lub</u></p> <p>b) <u>innymi substancjami czynnymi w monoterapii lub terapii skojarzonej</u></p> <p><u>lub</u></p> <p>3) <u>stwierdzona IV klasa czynnościowa wg WHO w momencie rozpoznania choroby.</u></p> <p><u>Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny.</u></p> <p><u>Bosentan może być stosowany jako składnik terapii skojarzonej trójlekowej zawierającej sildenafil oraz iloprost albo treprostinil, albo epoprostenol.</u></p> <p><u>Kolejność włączania poszczególnych składowych terapii skojarzonej trójlekowej zależy od decyzji lekarza.</u></p> <p><u>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.</u></p> <p><u>3.2 Określenie czasu leczenia bosentanem w ramach prowadzenia terapii skojarzonej</u></p> <p><u>Czas leczenia bosentanem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia, które odpowiadają kryteriom wyłączenia dla bosentanu i innych substancji czynnych w monoterapii.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.6 (zmiana nr 6)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Lecznicych zawierających bosentan, sildenafil, iloprost, treprostinil, epoprostenol refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi - leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej leków, stało się standardem postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Wśród zaleceń dotyczących skuteczności początkowej terapii łączonej, wytyczne rekomendują m.in. BOS + SIL + EPO.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna. Zastosowanie terapii trójlekowej oraz terapii dwulekowej może korzystnie wpłynąć na koszty terapii parenteralnymi prostacyklinami poprzez ograniczenie eskalacji dawek lub odsunięcie w czasie konieczności stosowania prostacyklin. Zmniejsza też ryzyko pogorszenia klinicznego, w tym kosztownych hospitalizacji.</p> <p>Badania – odnaleziono 1 badanie dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej SIL+BOS+TRE. Nie odnaleziono badań dotyczących terapii trójlekowej SIL+BOS+EPO ani terapii trójlekowej SIL+BOS+ILO.</p>
<p>B. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia</p>	<p>B. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia</p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
<p>1. Leczenie dzieci bosentanem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia bosentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: <ol style="list-style-type: none"> a) <u>od 2 do 18 roku życia</u>, b) kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia; 2) <u>idiopatyczne i rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne</u>; 3) <u>tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej</u>; 4) <u>tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wrodzonych wad serca</u>; 5) <u>zespół Eisenmengera</u>; 6) III klasa czynnościowa według WHO; 7) <u>zastosowanie</u> skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt. 	<p>1. Leczenie dzieci bosentanem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia bosentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS)</u>; 2) <u>wiek poniżej 18 roku życia</u>; 3) III klasa czynnościowa według WHO; 4) <u>stosowanie</u> skutecznej metody antykoncepcji –w <u>przypadku</u> miesiączkujących dziewcząt. 	<p>proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.7 (zmiana nr 7)</p> <p>Zmiana wydaje się zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>W wytycznych ESC/ERS nie odniesiono się do stosowania bosentanu u dzieci w wieku 0-2 lata. Wskazano, że w Europie bosentan jest zarejestrowany do podawania u dzieci. W wytycznych ASH/ATS w odniesieniu do farmakoterapii TNP u dzieci, wymieniono m.in. bosentan, a przy dawkowaniu zawarto informację o jego wysokości, m.in. u pacjentów ważących poniżej 10 kg.</p> <p>Według opinii ekspertów proponowane zmiany są zasadne. Ograniczenie stosowania bosentanu tylko do niektórych postaci nadciśnienia płucnego w dotychczasowym programie nie miało z punktu widzenia medycznego uzasadnienia.</p>
<p>1.2. Określenie czasu leczenia dzieci w programie:</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu</p>	<p>1.2. Określenie czasu leczenia dzieci w programie:</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>Brak zmian.</p>
<p>1.3. Kryteria wyłączenia dzieci z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia</u>; 2) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego; 3) brak współpracy ze strony <u>świadczeniobiorcy</u> w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli leczenia; 4) <u>nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</u>; 5) <u>umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby</u>; 6) <u>aktywność AspAT lub AIAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AIAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia</u>; 7) <u>jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny</u>; 8) <u>ciąża</u>; 9) <u>miesiączkujące dziewczęta niestosujące skutecznych metod antykoncepcji</u>. 	<p>1.3. Kryteria wyłączenia dzieci z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (<u>nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego</u>); 2) brak współpracy ze strony <u>pacjenta lub jego prawnych opiekunów</u> w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli <u>jej skuteczności</u>; 3) <u>nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</u>; 4) <u>umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby</u>; 5) <u>aktywność AspAT lub AIAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AIAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia</u>; 6) <u>ciąża – do decyzji lekarza prowadzącego</u> 7) <u>niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji – w przypadku miesiączkujących dziewcząt</u>; 8) <u>inne przeciwwskazania wymienione w charakterystyce produktu leczniczego</u>. 	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.8 (zmiana nr 8)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>W wytycznych nie wskazano rekomendowanego postępowania farmakologicznego u dzieci z wrodzoną wadą serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna.</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
Brak zapisów.	<p>2. Terapia skojarzona - leczenie bosentanem w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP.</p> <p><u>2.1 Kryteria kwalifikacji do leczenia bosentanem w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) oraz</u> 2) <u>nieskuteczne leczenie:</u> <ol style="list-style-type: none"> a) <u>bosentanem w monoterapii lub</u> b) <u>innymi substancjami czynnymi w monoterapii lub terapii skojarzonej</u> <p><u>lub</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 3) <u>stwierdzona IV klasa czynnościowa wg WHO w momencie rozpoznania choroby.</u> <p><u>Bosentan nie może być stosowany łącznie z innymi antagonistami receptora endoteliny.</u></p> <p><u>Bosentan może być stosowany jako składnik terapii skojarzonej trójlekowej zawierającej sildenafil oraz iloprost albo treprostynil, albo epoprostenol.</u></p> <p><u>Kolejność włączania poszczególnych składowych terapii skojarzonej trójlekowej zależy od decyzji lekarza.</u></p> <p><u>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji – w przypadku miesiączkujących dziewcząt.</u></p> <p><u>2.2 Określenie czasu leczenia bosentanem w ramach prowadzenia terapii skojarzonej:</u></p> <p><u>Czas leczenia bosentanem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia, które odpowiadają kryteriom wyłączenia dla bosentanu i innych substancji czynnych w monoterapii.</u></p> <p><u>2.3. Kryteria leczenia treprostynilem i iloprostem u dzieci zostały określone w punkcie A 2 oraz A 3, z zastrzeżeniem, że kryterium wieku nie stosuje się.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.9 (zmiana nr 9)</p> <p>Zmiana w większości zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil, iloprost, treprostynil, epoprostenol, refundowanych z ramach programu lekowego. Wyjątek mogą stanowić schematy z iloprostem ze względu na fakt, że zgodnie z ChPL leki zawierające tę substancję czynną zarejestrowane są do stosowania u dorosłych pacjentów.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi. Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na niedostateczną ilość dowodów na skuteczność stosowania terapii skojarzonych u dzieci z TNP.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana ta jest zasadna i dostosowuje sposób leczenia TNP w Polsce do wytycznych międzynarodowych.</p> <p>Nie odnaleziono badań odnoszących się do stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil ani terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost u dzieci. Odnaleziono jedno badanie odnoszących się do stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol u dzieci – badanie Sitbon 2014, włączone do wytycznych ESC/ERS 2015.</p>
<p>2. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci:</p> <p>2.1. <u>Świadczeniodawca przejmujący pacjenta w programie lekowym nie ma obowiązku ponownej weryfikacji rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego.</u></p> <p>2.2. <u>Kontynuacja leczenia substancjami czynnymi i jego monitorowanie oraz ewentualne zmiany terapii po 18 roku życia opierają się na zasadach zawartych w opisie programu lekowego leczenia TNP u</u></p>	<p>3. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat:</p> <p><u>Leczenie pacjenta, który ukończył 18 rok życia i był wcześniej leczony w ramach programów lekowych w ośrodku pediatrycznym stanowi kontynuację udziału w programie i nie wymaga ponownej kwalifikacji.</u></p>	<p>Zmiana techniczno-organizacyjna, niewymagająca oceny Agencji.</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
<u>dorosłych.</u>		
Kolumna: SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
<p>A. Leczenie TNP u dorosłych: 1. Dawkowanie bosentanu Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p>	<p>A. Leczenie TNP u dorosłych: 1. Dawkowanie bosentanu <u>1.1. w monoterapii - zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego;</u> <u>1.2. w terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.6 (zmiana nr 6) oraz 6.3.10 (zmiana nr 10)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, refundowanych z ramach programu lekowego.</p>
<p>2. Dawkowanie iloprostu Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p>	<p>2. Dawkowanie iloprostu <u>2.1 w monoterapii - zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego;</u> <u>2.2. w terapii skojarzonej analogiczne do monoterapii.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.11 (zmiana nr 11)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających iloprost, refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi – w wytycznym brak jest rekomendowanego dawkowania iloprostu, jednak opisano badanie RCT, w którym iloprost podawano 6-9 razy dziennie (zgodnie z ChPL).</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna i opiera się na zapisach zawartych w ChPL.</p>
<p>3. Dawkowanie treprostynilu <u>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</u> Produkt leczniczy Remodulin, roztwór do infuzji, 10mg/1 ml, w ramach programu lekowego może być stosowany tylko u pacjentów z pompą wszczepialną.</p>	<p>3. Dawkowanie treprostynilu <u>3.1. Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:</u> 1) <u>stanu pacjenta;</u> 2) <u>odpowiedzi na leczenie;</u> 3) <u>tolerancji leczenia.</u> <u>3.2. Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, EAPC.</u> <u>3.3. Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w charakterystyce produktu leczniczego.</u> 3.4. Treprostynil o mocy 10mg/1 ml, w ramach programu lekowego może być stosowany tylko u pacjentów z pompą wszczepialną.</p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.12(zmiana nr 12)</p> <p>Zmiana w większości zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających treprostynil, refundowanych z ramach programu lekowego. Jednakże, zgodnie z sugestią KK, zmiana zapisu skutkuje potencjalną możliwością częstszego niż wskazano w ChPL podawania treprostynilu, celem eskalacji dawki.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi. W wytycznych nie podano rekomendowanego dawkowania, jednakże wskazano, iż optymalna dawka jest różna u</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
		<p>poszczególnych pacjentów.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna, gdyż odpowiedź na leczenie jak i tolerancja prostanoidów podawanych parenteralnie jest zmienna osobniczo.</p> <p>Odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania.</p>
-	<p><u>4. Substancje czynne stosowane w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.1 (zmiana nr 1)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil, refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi. W wytycznych nie wskazano wprost, że sildenafil i bosentan mogą być stosowane zamiennie, jednakże obie te substancje są zalecane do stosowania w monoterapii TNP.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna i ma charakter porządkujący.</p>
<p><u>4. Dawkowanie iloprostu i sildenafilu w terapii skojarzonej</u></p> <p><u>Terapia dwulekowa stosowana w przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów leczonych w I rzucie sildenafiliem lub u pacjentów znajdujących się w IV klasie czynnościowej w chwili rozpoznania choroby.</u></p> <p><u>Dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie.</u></p> <p><u>Dawka iloprostu na jedną inhalację: 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów iloprostu (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora), rozpoczynając od podania mniejszej dawki 2,5 mikrograma w pierwszej inhalacji, a następnie w drugiej inhalacji podając 5,0 mikrogramów.</u></p> <p><u>W przypadku złej tolerancji dawki 5 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma.</u></p> <p><u>Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8.</u></p>	-	<p>Dawkowanie dotyczące iloprostu w terapii skojarzonej zostało opisane w podrozdz. 6.3.11 (zmiana nr 11)</p> <p>Dawkowanie dotyczące sildenafilu w terapii skojarzonej zostało opisane w podrozdz. 6.3.18 (zmiana nr 18)</p>
<p><u>Opcje terapii II rzutu (bosentan; iloprost; trestostynil; iloprost + sildenafil) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</u></p>	<p><u>5. Substancje czynne stosowane w terapii II rzutu (bosentan, macytentan z sildenafiliem, iloprost, trestostynil, epoprostenol, terapie skojarzone dwulekowe oraz terapie skojarzone trójlekowe) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.6 (zmiana nr 6)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
		<p>bosentan, sildenafil, iloprost, treprostynil, epoprostenol, macytentan, refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna i ma charakter głównie porządkowy.</p>
<p>B. Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia</p> <p>1. Leczenie dzieci bosentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) masa ciała od 20 do 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 31,25 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 62,5 mg dwa razy na dobę; 2) masa ciała większa niż 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 62,5 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 125 mg dwa razy na dobę. <p><u>Tabletki należy przyjmować rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.</u></p> <p><u>U dzieci w wieku powyżej 2 lat optymalna dawka podtrzymująca nie została ustalona w dobrze kontrolowanych badaniach. Jednak dane farmakokinetyczne u dzieci wykazały, że stężenie bosentanu w osoczu u dzieci było zwykle mniejsze niż u świadczeniobiorców dorosłych i nie wzrastało po zwiększeniu dawki bosentanu do poziomu powyżej 2mg/kg dwa razy na dobę. Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że jest mało prawdopodobne, by większe dawki były bardziej skuteczne. Nie można także wykluczyć, że po zwiększeniu dawki u dzieci wzrosło prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących stosunek skuteczności do bezpieczeństwa dawki 2 mg/kg i 4 mg/kg dwa razy na dobę u dzieci.</u></p> <p><u>Doświadczenie kliniczne, dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.</u></p>	<p>B. Leczenie TNP u dzieci:</p> <p>1. Leczenie bosentanem - dawkowanie w zależności od masy ciała:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>masa ciała równa lub mniejsza niż 20 kg dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 2 mg/kg m.c. dwa razy na dobę;</u> 2) masa ciała od 20 do 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 31,25 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 62,5 mg dwa razy na dobę; 3) masa ciała większa niż 40 kg, dawka początkowa (4 tygodnie) 62,5 mg dwa razy na dobę, dawka podtrzymująca 125 mg dwa razy na dobę. 	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.13 (zmiana nr 13)</p> <p>Zmiana niezupełnie zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, refundowanych z ramach programu lekowego. Zapisy w poszczególnych ChPL dla aktualnie refundowanych leków, w których substancją czynną jest bosentan, nie są spójne w zakresie dawkowania bosentanu u dzieci o m.c. poniżej 20 kg. Dla części można byłoby uznać, że zmiana mieści się w zakresie ChPL, w innych jest off-label.</p> <p>Zmiana częściowo zgodna z wytycznymi AHA/ATS – zmiana zgodna w odniesieniu do dzieci o m.c. < 10kg, natomiast dla dzieci ważących 10-20kg, w wytycznych wskazana dawka podtrzymująca wynosi 31,25 mg 2 razy dziennie, a początkowa: połowę dawki podtrzymującej.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna.</p> <p>Odnaleziono 2 badania odnoszące się do stosowania bosentanu u dzieci o m.c. poniżej 20 kg.</p>
<p>2. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci</p> <p>Schemat dawkowania substancji czynnych – na zasadach zawartych w opisie programu lekowego leczenia TNP u dorosłych.</p>	<p>-</p>	<p>Zapisy dotyczące kontynuacji leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat i wcześniej otrzymujących bosentan w ramach leczenia TNP u dzieci, w proponowanych zapisach PL zostały ujęte w innym miejscu – wskazano, iż leczenie pacjenta, który ukończył 18 r.ż. i był wcześniej leczony w ramach programów lekowych w ośrodku pediatrycznym stanowi kontynuację udziału w programie i nie wymaga ponownej kwalifikacji.</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
-	<p><u>2. Leki stosowane w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</u></p>	<p>Zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p> <p>Zmiana jest wynikiem zapisów w proponowanej treści programów lekowych B.31. oraz B.68. odnoszących się do leczenia dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.</p> <p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.14 (zmiana nr 14), a także: podrozdz. 6.3.7 (zmiana nr 7) oraz podrozdz. 6.3.19 (zmiana nr 19)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil refundowanych z ramach programu lekowego.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi. W wytycznych nie wskazano wprost, że sildenafil i bosentan mogą być stosowane zamiennie, jednakże obie te substancje są zalecane do stosowania w monoterapii TNP.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna. Zarówno sildenafil i bosentan są zalecane w wytycznych jako leczenie początkowe dzieci z TNP.</p>
	<p><u>3. Leki stosowane w terapii II rzutu (bosentan, iloprost, treprostinil, epoprostenol, terapie skojarzone dwulekowe oraz terapie skojarzone trójlekowe) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</u></p>	<p>Zmiana jest skutkiem wprowadzenia możliwości stosowania u dzieci bosentanu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP (schematów dwu- i trójlekowych).</p> <p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.9 (zmiana nr 9)</p>
Kolumna: BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
<p>1. Badania przy kwalifikacji 1.1 Badania nieinwazyjne: 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA, 2) test 6-minutowego marszu, 3) oznaczenie NT-pro-BNP,</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji 1.1 Badania nieinwazyjne: 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA, 2) test 6-minutowego marszu - <u>w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania;</u> 3) oznaczenie NT-pro-BNP,</p>	<p>Zmiana lingwistyczna, niewpływająca na realizację programu.</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
<p>4) badanie echokardiograficzne.</p> <p>1.2 Badania inwazyjne:</p> <p>1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania; 2) naczyniowego oporu płucnego; 3) pojemności minutowej; 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>i przeprowadzeniem testów wazodylacyjnych.</p> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p>	<p>4) badanie echokardiograficzne.</p> <p>1.2 Badania inwazyjne:</p> <p>1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania; 2) naczyniowego oporu płucnego; 3) pojemności minutowej; 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>i przeprowadzeniem testów wazodylacyjnych <u>w wybranych przypadkach określonych w kryteriach kwalifikacji.</u></p> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p>	<p>Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>
<p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentów uprzednio leczonych sildenafilem, u których tętnicze nadciśnienie płucne było potwierdzone cewnikowaniem prawego serca w przeszłości, b) pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego. 	<p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentów uprzednio leczonych sildenafilem <u>lub bosentanem</u>, u których tętnicze nadciśnienie płucne było potwierdzone cewnikowaniem prawego serca w przeszłości, b) pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego. 	<p>Doprecyzowanie zapisów PL.</p>
<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p>	<p>Brak zmian</p>
<p>2.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych); <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p>	<p>2.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych); <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p>	<p>Brak zmian.</p>
<p>2.2 Badania inwazyjne:</p>	<p>2.2 Badania inwazyjne:</p>	<p>Zmiana lingwistyczna, niewpływająca na</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
<p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 -24 miesiące – nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera; 2) przed włączeniem terapii skojarzonej lub terapii II rzutu, z tym, że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa według NYHA) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej; 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub b) jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne - do decyzji lekarza prowadzącego. <p>Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.</p>	<p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 -24 miesiące – nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera; 2) przed włączeniem terapii II rzutu, z tym, że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa według NYHA) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej; 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub b) obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne - do decyzji lekarza prowadzącego. <p>Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat ani <u>w celu monitorowania ani w celu zmiany sposobu leczenia.</u></p>	<p>realizację programu.</p>
-	<p><u>1. Zmiana terapii w obrębie leczenia początkowego nie wymaga cewnikowania prawego serca.</u></p>	<p>Określenie przypadków niewymagających cewnikowanie prawego serca w przypadku zmiany terapii.</p>
<p>Zmiana terapii w obrębie II rzutu nie wymaga badania hemodynamicznego.</p>	<p>2.1. Zmiana terapii w obrębie leczenia II rzutu nie wymaga cewnikowania prawego serca <u>za wyjątkiem sytuacji zmiany terapii z doustnej lub wziewnej na stałą infuzję treprostinilu lub epoprostenolu w celu określenia charakterystyki hemodynamicznej pacjenta.</u></p> <p>2.2. <u>W przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa według NYHA) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.15 (zmiana nr 15)</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi – wytyczne wskazują jedynie, że należy rozważyć cewnikowanie prawego serca u pacjentów z TNP. Nie odnoszą się do wykonywania badania w odniesieniu do stosowania treprostinilu lub epoprostenolu.</p> <p>Według opinii większości ekspertów zmiany są zasadne. Dodatkowo sugeruje się pozostawienie dotychczasowego zapisu dotyczącego braku wymagania przeprowadzenia badania hemodynamicznego. Jeden ekspert uznał tę zmianę za bezzasadną.</p>
<p>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami.</p>	<p><u>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.16 (zmiana nr 16) oraz podrozdz. 6.3.26 (zmiana nr 26)</p>

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
		Zmiana zgodna z wytycznymi. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna, a ocena efektów leczenia powinna opierać się na szeregu wskaźników prognostycznych.
<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w <u>rejestrze (SMPT)</u> dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. 	<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w <u>elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym</u> za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. 	Zmiana lingwistyczna, nie wpływająca na realizację programu.

Tabela 4. Analiza różnic w brzmieniu zapisów załączonego do aktualizacji programu lekowego B.68: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” w porównaniu do obowiązującego programu

Obecny zapis	Proponowany zapis	Komentarz analityków Agencji
Kolumna: ŚWIADCZENIOBIORCY		
<p>I. Terapia sildenafilem A. Leczenie sildenafilem pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i powyżej 1. Monoterapia sildenafilem 1.1 Kryteria włączenia pacjenta do leczenia sildenafilem w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) stopień zaawansowania choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) II-III klasa czynnościowa według WHO lub b) I klasa czynnościowa według WHO, jeżeli do czasu ukończenia 18 roku życia pacjent był skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5 – z wyłączeniem pacjentów z zespołem Eisenmengera, lub c) <u>III klasa czynnościowa według WHO u pacjentów z zespołem Eisenmengera w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności leczenia bosentanem;</u> 3) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 4) wiek pacjenta - 18 lat i więcej. <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>I. Terapia sildenafilem A. Leczenie sildenafilem pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i więcej 1. Monoterapia sildenafilem 1.1 Kryteria włączenia pacjenta do leczenia sildenafilem w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) stopień zaawansowania choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) II <u>lub</u> III klasa czynnościowa według WHO, lub b) I klasa czynnościowa według WHO, jeżeli do czasu ukończenia 18 roku życia pacjent był skutecznie leczony sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5 – z wyłączeniem pacjentów z zespołem Eisenmengera; 3) <u>udokumentowany aktualnie lub w przeszłości brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) - wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym;</u> 4) wiek pacjenta - 18 lat i więcej. <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.17 (zmiana nr 17) oraz 6.3.1 (zmiana nr 1)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających sildenafil, refundowanych z ramach programu lekowego. Zmiana zgodna z wytycznymi. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna.</p>
<p>1.1 Określenie czasu leczenia sildenafilem w monoterapii; Czas leczenia sildenafilem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p>	<p>1.1 Określenie czasu leczenia sildenafilem w monoterapii; Czas leczenia sildenafilem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p>	<p>Brak zmian.</p>
<p>1.2 Kryteria wyłączenia z leczenia I rzutu sildenafilem w monoterapii: Pacjent zostaje wyłączony z leczenia I rzutu sildenafilem w monoterapii w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 	<p>1.1 Kryteria wyłączenia z leczenia początkowego sildenafilem w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nieskuteczność terapii lub powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest 	<p>Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>

<p>3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni;</p> <p>4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP;</p> <p>5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem;</p> <p>6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);</p> <p>7) ciężka niewydolność wątroby (<u>Klasa C wg Child-Pugh</u>);</p> <p>8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>9) brak współpracy z strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli;</p>	<p>objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP;</p> <p>5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem;</p> <p>6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION);</p> <p>7) ciężka niewydolność wątroby (<u>klasa C wg Child-Pugh</u>);</p> <p>8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>9) brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli <u>jej skuteczności</u>.</p>	
<p>2. Terapia skojarzona - leczenie sildenafilem w skojarzeniu z <u>inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP.</u></p>	<p>2. Terapia skojarzona - leczenie sildenafilem w skojarzeniu z <u>innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.18 (zmiana nr 18)</p> <p>Zmiana w większości zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil, iloprost, treprostinil, epoprostenol, refundowanych z ramach programu lekowego. Wyjątek mogą stanowić schematy z iloprostem ze względu na fakt, że zgodnie z ChPL leki zawierające tę substancję czynną zarejestrowane są do stosowania u dorosłych pacjentów.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi, zawarto w nich informację, że terapia łączona stanowi atrakcyjną opcję w leczeniu TNP, ponieważ można ją kierować na trzy oddzielne szlaki: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs), które są zaangażowane w postęp choroby.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna. Według opinii ekspertów zmiana może korzystnie wpłynąć na budżet płatnika publicznego.</p>
<p>2.1 Kryteria kwalifikacji do leczenia sildenafilem w skojarzeniu z <u>inną substancją czynną</u> u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej:</p> <p>Sildenafil może być stosowany łącznie z inną substancją czynną, o której mowa w programach lekowych, dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w przypadku, kiedy:</p> <p>1) <u>monoterapia jakkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP okazała się nieskuteczna</u> lub</p>	<p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sildenafilem w skojarzeniu z <u>innymi substancjami czynnymi</u> u pacjentów w wieku 18 lat i więcej:</p> <p>1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) oraz</p> <p>2) <u>nieskuteczne leczenie:</u></p> <p>c) <u>sildenafilem w monoterapii</u> lub</p> <p>d) <u>innymi substancjami czynnymi w monoterapii lub terapii skojarzonej</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.18 (zmiana nr 18)</p> <p>Zmiana w większości zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil, iloprost, treprostinil, epoprostenol, refundowanych z ramach programu lekowego.</p>

<p>2) pacjent jest w IV klasie czynnościowej wg WHO w momencie rozpoznania choroby <u>lub gdy nastąpiło pogorszenie do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO pomimo dotychczasowego leczenia lub</u></p> <p>3) <u>pacjent osiągnął wiek 18 lat, jeżeli dotychczas był skutecznie leczony terapią skojarzoną w ramach programu lekowego w części dotyczącej leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci.</u></p> <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.</p>	<p>lub</p> <p>3) stwierdzona IV klasa czynnościowa wg WHO w momencie rozpoznania choroby.</p> <p><u>Sildenafil może być stosowany jako składnik terapii skojarzonej trójlekowej zawierającej bosentan oraz iloprost albo treprostinil albo epoprostenol.</u></p> <p><u>Kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej zależy od decyzji lekarza.</u></p> <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.</p>	<p>Zmiana zgodna z wytycznymi.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna.</p>
<p>2.2. Określenie czasu leczenia sildenafilem w ramach prowadzenia terapii skojarzonej</p> <p>Czas leczenia sildenafilem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p>	<p>2.2. Określenie czasu leczenia sildenafilem w ramach prowadzenia terapii skojarzonej</p> <p>Czas leczenia sildenafilem w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p>	<p>Brak zmian.</p>
<p>2.3. Kryteria wyłączenia z leczenia sildenafilem w ramach prowadzonej terapii skojarzonej:</p> <p>Pacjent zostaje wyłączony z leczenia sildenafilem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwwirusowych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 7) ciężka niewydolności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, które wskazują na konieczność zmiany terapii na inną. 	<p>2.3. Kryteria wyłączenia z leczenia sildenafilem w ramach terapii skojarzonej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) powikłania terapii; 2) udar mózgu w ciągu ostatnich 90 dni; 3) ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni; 4) ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mmHg) jeżeli nie jest objawem niewydolności prawej komory wtórnej do TNP; 5) konieczność stosowania azotanów, leków przeciwwirusowych, leków przeciwwirusowych powodujących interakcje z sildenafilem; 6) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION); 7) ciężka niewydolności wątroby (klasa C wg Child-Pugh); 8) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 9) inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, które wskazują na konieczność zmiany terapii na inną. 	<p>Zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>
<p>B. Leczenie sildenafilem dzieci w wieku od 1. do 17 roku życia.</p> <p>1. Monoterapia sildenafilem</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia sildenafilem w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) <u>wiek od 1.do 17. roku życia;</u> 3) stopień zaawansowania choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) II-III klasa czynnościowa według WHO lub b) <u>I klasa czynnościowa według WHO, jeżeli pacjent był wcześniej skutecznie leczony sildenafilem lub innym</u> 	<p>B. Leczenie sildenafilem dzieci w wieku od 1. do 17 roku życia.</p> <p>1. Monoterapia sildenafilem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia sildenafilem w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) <u>I-III klasa czynnościowa według WHO;</u> 3) <u>wiek poniżej 18 roku życia.</u> <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesięczkujących dziewcząt.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozd. 6.3.19 (zmiana nr 19)</p> <p>Zmiana niezgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających sildenafil, refundowanych z ramach programu lekowego – zastosowanie sildenafilu u dzieci poniżej 1 r.ż. jest zastosowaniem off-label.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi.</p>

<p><u>inhibitorem PDE5</u> - <u>w przypadku nietolerancji, nieskuteczności lub braku możliwości leczenia bosentanem.</u></p> <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		<p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna.</p> <p>Badania – odnaleziono przegląd systematyczny Kelly 2017, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej w porównaniu z placebo/brakiem leczenia oraz innymi lekami rozszerzającymi naczynia płucne u noworodków i niemowląt z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Odnaleziono również badanie RCT Sabri 2017 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tadalafilu i sildenafilu po zabiegu chirurgicznym u dzieci w wieku od 2 do 24 mies. z TNP związanym z przeciekami systemowo-płucnymi.</p>
<p>1.2. Określenie czasu leczenia sildenafilem dzieci w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>1.2. Określenie czasu leczenia sildenafilem dzieci w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>Brak zmian.</p>
<p>1.3. Kryteria wyłączenia dzieci z programu: Pacjent zostaje wyłączony z leczenia sildenafilem w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciężkie zaburzenie czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 4) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny; 5) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION) 	<p>1.3. Kryteria wyłączenia dzieci z leczenia sildenafilem stosowanym w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciężkie zaburzenie czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 4) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny; 5) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION) 	<p>Zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>
<p>2. Terapia skojarzona - leczenie sildenafilem w skojarzeniu z <u>inną substancją czynną przewidzianą do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP.</u></p>	<p>2. Terapia skojarzona - leczenie sildenafilem w skojarzeniu z <u>innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.18 (zmiana nr 18) oraz podrozdz. 6.3.9 (zmiana nr 9)</p> <p>Zmiana w większości zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil, iloprost, treprostinil, epoprostenol, refundowanych z ramach programu lekowego. Wyjątek mogą stanowić schematy z iloprostem ze względu na fakt, że zgodnie z ChPL leki zawierające tę substancję czynną zarejestrowane są do</p>

		<p>stosowania u dorosłych pacjentów.</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi, jednakże w wytycznych wskazuje się na niewielką ilość dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonych u dzieci.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna. Według opinii ekspertów dawki leków stosowanych w skojarzeniu w leczeniu dzieci z TNP uzależnione są od ich m.c., co skutkowałoby znacznie mniejszymi nakładami finansowymi niż w grupie pacjentów dorosłych.</p>
<p>2.1 Kryteria kwalifikacji do zastosowania terapii skojarzonej u dzieci od 1. do 17. roku życia:</p> <p><u>Sildenafil może być stosowany łącznie z inną substancją czynną, o której mowa w programach lekowych, dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w przypadku, kiedy:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>monoterapia jakąkolwiek substancją czynną zastosowaną w ramach programów lekowych dotyczących leczenia TNP u dzieci do 17. roku życia okazała się nieskuteczna;</u> 2) <u>pacjent jest w IV klasie czynnościowej wg WHO w momencie rozpoznania choroby lub gdy nastąpiło pogorszenie do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO pomimo dotychczasowego leczenia.</u> <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt.</p>	<p>2.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia sildenafilem w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi u pacjentów poniżej 18 roku życia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) oraz</u> 2) <u>nieskuteczne leczenie:</u> <ol style="list-style-type: none"> a) <u>sildenafilem w monoterapii lub</u> b) <u>innymi substancjami czynnymi w monoterapii lub terapii skojarzonej</u> 3) <u>stwierdzona IV klasa czynnościowa wg WHO w momencie rozpoznania choroby.</u> <p><u>Sildenafil może być stosowany jako składnik terapii skojarzonej trójlekowej zawierającej bosentan oraz iloprost albo treprostinil albo epoprostenol.</u></p> <p><u>Kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej zależy od decyzji lekarza.</u></p> <p>Przez cały okres terapii zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt.</p>	<p>Zmiana odnosząca się do wprowadzenia warunku dotyczącego konieczności zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) doprecyzowuje zapisy, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p> <p>Usunięcie zapisu dotyczącego kwalifikacji pacjentów w przypadku pogorszenia do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO pomimo dotychczasowego leczenia nie wpływa na realizację programu, gdyż pogorszenie stanu pomimo leczenia świadczy o nieskutecznym dotychczasowym leczeniu.</p> <p>Szczegółowe odniesienie się do pozostałych proponowanych zmian – patrz podrozd. 6.3.18. (zmiana nr 18) oraz podrozd. 6.3.19. (zmiana nr 19)</p>
<p>2.2 Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	<p>2.3 Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>	Brak zmian.
<p>2.4. Kryteria wyłączenia z leczenia sildenafilem:</p> <p>Z leczenia sildenafilem w ramach terapii skojarzonej wyłącza się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciężkie zaburzenie czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 4) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, 	<p>2.4. Kryteria wyłączenia z leczenia sildenafilem stosowanym w terapii skojarzonej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego (nie dotyczy okresu oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego); 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciężkie zaburzenie czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh); 4) jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny; 5) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętniczej 	<p>Zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>

rifampicyny; 5) retinitis pigmentosa lub utrata wzroku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION)	przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION)	
<p>C. Kontynuacja leczenia TNP sildenafilem u pacjentów, które osiągnęły wiek 18 lat i wcześniej otrzymywały sildenafil w ramach programu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci.</p> <p>Do leczenia sildenafilem w ramach programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w części dotyczącej leczenia dorosłych pacjentów kwalifikują się wszyscy pacjenci dotychczas leczeni w programie leczenia TNP u dzieci, u których nie stwierdza się kryteriów wyłączenia z programu.</p>		<p>Zapisy odnoszące się do kontynuacji leczenia pacjentów, którzy ukończyli 18 r.ż. w proponowanych zapisach dotyczących programu lekowego B.31. znalazły się w innym miejscu, w punkcie IV.</p> <p>Zmiana lingwistyczna, nie wpływająca na realizację programu.</p>
<p>II. Terapia epoprostenolem</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia epoprostenolem: Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci:</p> <p>1.1 spełniający łącznie 4 poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 3) <u>wiek od 18 lat;</u> 4) IV klasa czynnościowa według NYHA w momencie rozpoznania choroby lub pomimo jej dotychczasowego leczenia <p>albo pacjenci:</p> <p>1.2 spełniający łącznie 5 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 3) <u>wiek od 18 lat;</u> 4) III klasa czynnościowa według NYHA; 5) <u>dotychczasowe leczenie:</u> <ol style="list-style-type: none"> a) <u>nieskuteczne leczenie I rzutu</u> <u>albo</u> b) <u>nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w ramach II rzutu lub terapii skojarzonej.</u> 	<p>II. Terapia epoprostenolem</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia epoprostenolem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS) oraz 2) <u>udokumentowany aktualnie lub w przeszłości</u> brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) - <u>wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym, oraz</u> 3) III klasa czynnościowa według WHO i 4) <u>nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie</u> albo 5) IV klasa czynnościowa według WHO w momencie rozpoznania choroby lub pomimo jej dotychczasowego leczenia; albo 6) <u>tętnicze nadciśnienie płucne uniemożliwiające przeszczepienie wątroby u pacjentów z portopulmonary arterial hypertension.</u> <p><u>Muszą być spełnione kryteria kwalifikacji określone w pkt 1-4 albo w pkt 1,2 i 5, albo w pkt 1,2 i 6.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.20. (zmiana nr 20)</p> <p>Zmiana niezgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających epoprostenol, refundowanych z ramach programu lekowego – w odniesieniu do zastosowania leczenia epoprostenolem w tętnicznym nadciśnieniu płucnym uniemożliwiającym przeszczepienie wątroby u pacjentów z portopulmonary arterial hypertension (wskazanie off-label).</p> <p>Zmiany zgodne z wytycznymi.</p> <p>Według opinii ekspertów wszystkie zaproponowane zmiany są zasadne.</p> <p>Odnaleziono 1 prospektywne badanie obserwacyjne wśród pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby z nadciśnieniem wrotno-płucnym z historyczną grupą kontrolną, u których stosowano dożylnie prostacykliny (w większości epoprostenol).</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dotyczącego stosowania epoprostenolu u dzieci nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.</p>

<p>2. Określenie czasu leczenia epoprostenolem w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p>	<p>2. Określenie czasu leczenia epoprostenolem w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p>	Brak zmian.
<p>3. Kryteria wyłączenia z leczenia epoprostenolem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek; 4) laktacja; 5) inne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; <p>inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, które wskazują na konieczność zmiany terapii na inną.</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z leczenia epoprostenolem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie obrzęku płuc w czasie określania zakresu dawek; 4) laktacja; 5) inne przeciwwskazania określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego; <p>inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, które wskazują na konieczność zmiany terapii na inną.</p>	Brak zmian.
<p>III. Terapia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 3) wiek pacjenta - 18 lat i więcej; 4) III klasa czynnościowa według WHO; 5) nieskuteczna terapia sildenafilem <u>albo tadalafillem</u>, albo bosentanem zastosowanymi jako leczenie początkowe; 6) brak innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych. 	<p>III. Terapia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (według aktualnej klasyfikacji ESC/ERS); 2) <u>udokumentowany aktualnie lub w przeszłości</u> brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności (według aktualnych kryteriów) - <u>wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym</u>; 3) wiek pacjenta - 18 lat i więcej; 4) III klasa czynnościowa według WHO; 5) nieskuteczna terapia sildenafilem albo bosentanem zastosowanymi jako leczenie początkowe <u>albo wystąpienie cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas leczenia sildenafilem w skojarzeniu z bosentanem w ramach doustnej terapii skojarzonej dwulekowej</u>; 6) brak innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych. 	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.21. (zmiana nr 21)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających sildenafil, macytentan, refundowanych z ramach programu lekowego, w odniesieniu do stosowania macytentanu w monoterapii i terapii skojarzonej. Macytentan można stosować w przypadku zaburzeń czynności wątroby, jest jednak przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby, z marskością lub bez niej.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafilem.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiany są zasadne i mogą zmniejszyć koszty leczenia.</p>
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Czas leczenia świadczeniobiorcy w programie w ramach terapii skojarzonej macytentanem z sildenafilem określa lekarz m.in. na podstawie kryteriów wyłączenia.</p>	<p>2. Określenie czasu leczenia w programie: Czas leczenia świadczeniobiorcy w programie w ramach terapii skojarzonej macytentanem z sildenafilem określa lekarz m.in. na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p><u>W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji sildenafilu, możliwa jest kontynuacja macytentanem w monoterapii.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.22. (zmiana nr 22)</p> <p>Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających macytentan, refundowanych z ramach</p>

		<p>programu lekowego.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do zastosowania monoterapii macytentanem po niepowodzeniu terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem. Natomiast macytentan zalecany jest do stosowania w monoterapii i w terapii skojarzonej z sildenafilem.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna. Zgodnie z opiniami ekspertów zmiana ta może zmniejszyć koszty terapii, ponieważ zamiast dwóch leków będzie refundowany jeden.</p>
<p>3. Kryteria wyłączenia z leczenia terapią skojarzoną macytentanem z sildenafilem:</p> <p>Zostały określone odpowiednio w punktach:</p> <p>a) I.A. 2.3, b) III. 3.1.</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z leczenia terapią skojarzoną macytentanem z sildenafilem:</p> <p>Zostały określone odpowiednio w punktach:</p> <p>a) I.A. 2.3, b) III. 3.1.</p>	Brak zmian.
<p>3.1 Kryteria wyłączenia z leczenia macytentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) brak stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży przez kobiety w wieku rozrodczym; 3) ciąża; 4) karmienie piersią; 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby; 6) wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AIAT) > 3 razy niż wartość górnej granicy normy; 7) brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 8) inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, które wskazują na konieczność zmiany terapii na inną. 	<p>3.1 Kryteria wyłączenia z leczenia macytentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) brak stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży przez kobiety w wieku rozrodczym; 3) ciąża; 4) karmienie piersią; 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby; 6) wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AIAT) > 3 razy niż wartość górnej granicy normy; 7) brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli; 8) inne okoliczności uzasadnione względami medycznymi, które wskazują na konieczność zmiany terapii na inną. 	Brak zmian.
-	<p><u>IV. Kontynuacja leczenia TNP u osób przekraczających wiek 18 lat:</u> <u>Leczenie pacjenta, który ukończył 18 rok życia i był wcześniej leczony w ramach programów lekowych w ośrodku pediatrycznym stanowi kontynuację udziału w programie i nie wymaga ponownej kwalifikacji.</u></p>	<p>Zapisy odnoszące się do kontynuacji leczenia pacjentów, którzy ukończyli 18 r.ż. w aktualnym programie lekowym B.31. znajdują się w innym miejscu, w punkcie C.</p> <p>Zmiana lingwistyczna, nie wpływająca na realizację programu.</p>
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
<p>I. Dawkowanie sildenafilu</p> <p>A. Leczenie sildenafilem pacjentów dorosłych:</p> <p>1. Leczenie I rzutu - monoterapia</p> <p>Dawkowanie sildenafilu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dawka podstawowa: 20 mg 3 razy dziennie. 2) W przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami 	<p>I. Dawkowanie sildenafilu</p> <p>A. Leczenie sildenafilem pacjentów dorosłych:</p> <p>1. Leczenie początkowe - monoterapia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Dawka podstawowa: 20 mg 3 razy dziennie. 2) W przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca, zgodnie z 	<p>Jest to zmiana organizacyjno-techniczna, niewymagająca oceny Agencji.</p> <p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozd. 6.3.23. (zmiana nr 23)</p>

nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca, zgodnie z opisem programu, istnieje możliwość zwiększenia dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie <u>jako alternatywy przejścia do terapii II rzutu określonej w programach lekowych leczenia TNP po uzyskaniu pozytywnej opinii konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii.</u>	opisem programu, istnieje możliwość zwiększenia dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie.	Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna. Doświadczenie ośrodków leczących pacjentów z TNP jest wystarczająco duże, aby taką decyzję samodzielnie podjąć. W opinii ekspertów zmiana nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.
2. Terapia skojarzona Dawkowanie sildenafilu w ramach prowadzenia terapii skojarzonej: 20 mg 3 razy dziennie.	2. Terapia skojarzona z innymi substancjami czynnymi: 1) Dawka podstawowa: 20 mg 3 razy dziennie. 2) <u>W przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca, zgodnie z opisem programu, istnieje możliwość zwiększenia dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie.</u>	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.24. (zmiana nr 24) Zmiana niezgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających sildenafil, refundowanych z ramach programu lekowego. Wytyczne nie odnoszą się do zwiększania dawki sildenafilu stosowanego w terapii skojarzonej. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna i nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.
3. Sildenafil w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów dorosłych stosuje się wyłącznie w przypadku nietolerancji lub niemożności podania postaci stałej	3. Sildenafil w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów dorosłych stosuje się wyłącznie w przypadku nietolerancji lub niemożności podania postaci stałej.	Brak zmian.
B. Leczenie sildenafiliem dzieci Dawkowanie sildenafilu w ramach leczenia w monoterapii lub terapii skojarzonej: 1) masa ciała ≤ 20 kg: 10 mg 3 razy dziennie; 2) masa ciała > 20 kg: 20 mg 3 razy dziennie.	B. Leczenie sildenafiliem dzieci Dawkowanie sildenafilu w ramach leczenia w monoterapii lub terapii skojarzonej: 1) masa ciała ≤ 20 kg: 10 mg 3 razy dziennie; 2) masa ciała > 20 kg: 20 mg 3 razy dziennie.	Brak zmian.
C. W przypadku, gdy sildenafil jest stosowany łącznie z inną substancją czynną w ramach terapii skojarzonej, finansowanie zastosowania tej substancji odbywa się w ramach odpowiedniego programu lekowego dotyczącego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.	C. W przypadku, gdy sildenafil jest stosowany łącznie z inną substancją czynną w ramach terapii skojarzonej, finansowanie zastosowania tej substancji odbywa się w ramach odpowiedniego programu lekowego dotyczącego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.	Brak zmian.
II. Dawkowanie epoprostenolu Zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	II. Dawkowanie epoprostenolu 1. <u>Dawka powinna być dostosowywana przez lekarza indywidualnie w zależności od:</u> 1) <u>stanu pacjenta;</u> 2) <u>odpowiedzi na leczenie;</u> 3) <u>tolerancji leczenia.</u> 2. <u>Zwiększenie dawkowania powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, EAPC.</u> 3. <u>Przykładowe schematy dawkowania przedstawione są w charakterystyce produktu leczniczego.</u>	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.25. (zmiana nr 25) Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających epoprostenol, refundowanych z ramach programu lekowego. Przykładowe schematy dawkowania przedstawione w ChPL uwzględniają dostosowywanie dawkowania. Zmiana zgodna z wytycznymi. Wytyczne wskazują, iż optymalna dawka bywa różna u

		poszczególnych pacjentów. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna.
III. Dawkowanie macytentanu i sildenafilu w terapii skojarzonej: 1) dawka macytentanu: 10 mg raz dziennie; 2) dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie.	III. Dawkowanie macytentanu i sildenafilu w terapii skojarzonej: 1) dawka macytentanu: 10 mg raz dziennie; 2) dawka sildenafilu: 20 mg 3 razy dziennie.	Brak zmian.
-	IV. <u>Leki stosowane w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</u>	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.1 (zmiana nr 1) Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil, refundowanych z ramach programu lekowego. Zmiana zgodna z wytycznymi. W wytycznych nie wskazano wprost, że sildenafil i bosentan mogą być stosowane zamiennie, jednakże obie te substancje są zalecane do stosowania w monoterapii TNP. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna i ma charakter porządkujący.
-	V. <u>Leki stosowane w terapii II rzutu (bosentan, macytentan z sildenafilem, iloprost, treprostinil, epoprostenol, terapie skojarzone dwulekowe oraz terapie skojarzone trójlekowe) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.</u>	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.6 (zmiana nr 6) Zmiana zgodna z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających bosentan, sildenafil, iloprost, treprostinil, epoprostenol, macytentan, refundowanych z ramach programu lekowego. Zmiana zgodna z wytycznymi. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna i ma charakter głównie porządkowy.
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
I. Terapia sildenafilem 1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sildenafilem 1.1 Badania nieinwazyjne: 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne.	I. Terapia sildenafilem 1. Badania przy kwalifikacji do leczenia sildenafilem 1.1 Badania nieinwazyjne: 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne.	Brak zmian.
1.2 Badania inwazyjne.	1.2 Badania inwazyjne.	Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu

<p>1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania, 2) naczyniowego oporu płucnego, 3) pojemności minutowej, 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych.</p> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p>	<p>1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania, 2) naczyniowego oporu płucnego, 3) pojemności minutowej, 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych w wybranych przypadkach określonych w kryteriach kwalifikacji: <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p>	lekowego.
<p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p>	<p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p>	Brak zmian.
<p>1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentów przechodzących do leczenia sildenafilem w ramach programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w części dotyczącej leczenia dorosłych, u których rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego potwierdzono wcześniej w ośrodku pediatrycznym a leczenie stanowi kontynuację dotychczasowej opieki, b) pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego, c) pacjentów, u których nieskuteczność monoterapii substancją czynną stosowaną w programach lekowych została udokumentowana w przeszłości przy pomocy cewnikowania prawego serca i którzy w związku z tym otrzymują aktualnie terapię skojarzoną obejmującą sildenafil. 	<p>1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentów przechodzących do leczenia sildenafilem w ramach programu lekowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w części dotyczącej leczenia dorosłych, u których rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego potwierdzono wcześniej w ośrodku pediatrycznym a leczenie stanowi kontynuację dotychczasowej opieki, b) pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego, c) pacjentów, u których nieskuteczność monoterapii substancją czynną stosowaną w programach lekowych została udokumentowana w przeszłości przy pomocy cewnikowania prawego serca i którzy w związku z tym otrzymują aktualnie terapię skojarzoną obejmującą sildenafil. 	Brak zmian.
<p>2. Monitorowanie leczenia sildenafilem</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia sildenafilem</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p>	Brak zmian.
<p>2.1. Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych) <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od</p>	<p>2.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych) <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od</p>	Brak zmian.

momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.	momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.	
<p>2.2 Badania inwazyjne: Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 -24 miesiące – nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera; 2) przed włączeniem terapii skojarzonej lub terapii II rzutu, z tym, że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa według NYHA) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej; 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub b) jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne <p>- do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.</p>	<p>2.2 Badania inwazyjne: Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 -24 miesiące – nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera; 2) przed włączeniem terapii II rzutu, z tym, że w przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa według NYHA) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej; 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub b) jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne <p>- do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat <u>ani w celu monitorowania ani w celu zmiany sposobu leczenia.</u></p>	<p>Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>
<p><u>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami.</u></p>	<p><u>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozd. 6.3.16 (zmiana nr 16) oraz podrozd. 6.3.26 (zmiana nr 26)</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna, a ocena efektów leczenia powinna opierać się na szeregu wskaźników prognostycznych.</p>
<p>II. Terapia epoprostenolem 1. Badania przy kwalifikacji do leczenia epoprostenolem: 1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu (nie dotyczy chorych w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory); 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne. 	<p>II. Terapia epoprostenolem 1. Badania przy kwalifikacji do leczenia epoprostenolem: 1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu, z zastrzeżeniem, że: <ol style="list-style-type: none"> a. badanie nie dotyczy chorych w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory, b. <u>w przypadku dzieci badanie dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania;</u> 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne. 	<p>Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>
<p>1.2 Badania inwazyjne: 1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne)</p>	<p>1.2 Badania inwazyjne: 1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne)</p>	<p>Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>

<p>z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania, 2) naczyniowego oporu płucnego, 3) pojemności minutowej, 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych. Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p>	<p>z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania, 2) naczyniowego oporu płucnego, 3) pojemności minutowej, 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych w wybranych przypadkach określonych w kryteriach kwalifikacji. Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p>	
<p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p>	<p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p>	Brak zmian.
<p>2. Monitorowanie leczenia epoprostenolem Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia epoprostenolem Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p>	Brak zmian.
<p>2.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA, 2) test 6-minutowego marszu (z wyjątkiem pacjentów w IV klasie czynnościowej), 3) oznaczenie NT-pro-BNP, 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku znacznych rozbieżności wyników badań podstawowych) <p>– wykonuje się co 3 - 6 miesięcy lub</p> <p>– w terminie wcześniejszym, zależnie od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego.</p> <p>W przypadku wskazań klinicznych do przeprowadzenia badań kontrolnych po okresie leczenia krótszym niż 3 miesiące odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych można liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań.</p>	<p>2.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA, 2) test 6-minutowego marszu (z wyjątkiem pacjentów w IV klasie czynnościowej); <u>w przypadku dzieci dotyczy pacjentów, których parametry rozwojowe umożliwiają wykonanie badania;</u> 3) oznaczenie NT-pro-BNP, 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku znacznych rozbieżności wyników badań podstawowych) <p>– wykonuje się co 3 - 6 miesięcy lub</p> <p>– w terminie wcześniejszym, zależnie od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego.</p> <p>W przypadku wskazań klinicznych do przeprowadzenia badań kontrolnych po okresie leczenia krótszym niż 3 miesiące odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych można liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań.</p>	Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.
<p>2.2 Badania inwazyjne: Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 -24 miesiące - nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera; 2) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA (po uzyskaniu stabilności klinicznej pacjenta i w przypadku, gdy istnieją możliwości eskalacji terapii inne niż zwiększenie dawki epoprostenolu, np. terapia skojarzona, septostomia przedsionkowa lub transplantacja płuc); 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowolającą 	<p>2.2 Badania inwazyjne: Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 -24 miesiące - nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera; 2) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA (po uzyskaniu stabilności klinicznej pacjenta i w przypadku, gdy istnieją możliwości eskalacji terapii inne niż zwiększenie dawki epoprostenolu, np. terapia skojarzona, septostomia przedsionkowa lub transplantacja płuc); 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowolającą 	Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozd. 6.3.26 (zmiana nr 26) Zmiana niezgodna z wytycznymi – wytyczne wskazują sytuacje, w których należy wykonać cewnikowanie prawego serca u pacjentów poniżej 18 r.ż.

<p>efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub</p> <p>b) jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne</p> <p>– do decyzji lekarza prowadzącego.</p>	<p>efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub</p> <p>b) jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne</p> <p>– do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p><u>Wykonanie kontrolnego cewnikowania prawego serca nie jest wymagane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat ani w celu monitorowania ani w celu zmiany sposobu leczenia.</u></p>	
<p><u>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami.</u></p>	<p><u>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozdz. 6.3.16 (zmiana nr 16) oraz podrozdz. 6.3.26 (zmiana nr 26)</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi.</p> <p>Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna, a ocena efektów leczenia powinna opierać się na szeregu wskaźników prognostycznych.</p>
<p>III. Terapia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem</p> <p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu; 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne. 	<p>III. Terapia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem</p> <p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1.1. Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu; 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne. 	<p>Brak zmian.</p>
<p>1.2. Badania inwazyjne:</p> <p>1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania; 2) naczyniowego oporu płucnego; 3) pojemności minutowej; 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych.</p> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p> <p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p>	<p>1.2. Badania inwazyjne:</p> <p>1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania; 2) naczyniowego oporu płucnego; 3) pojemności minutowej; 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>i przeprowadzeniem testów wazodylatacyjnych <u>w wybranych przypadkach określonych w kryteriach kwalifikacji.</u></p> <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 8 tygodni przed włączeniem do programu.</p> <p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>1.2.3 Wymóg cewnikowania prawego serca przy kwalifikacji nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera, jeśli cewnikowanie prawego serca było wykonane u nich w przeszłości i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p>	<p>Doprecyzowanie zapisów, zmiana niewpływająca na realizację programu lekowego.</p>
<p>2. Monitorowanie leczenia:</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia:</p>	<p>Brak zmian.</p>

Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.	Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.	
<p>2.1. Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu; 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych) <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p>	<p>2.1. Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA; 2) test 6-minutowego marszu; 3) oznaczenie NT-pro-BNP; 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych) <p>- wykonuje się co 3 - 6 miesięcy. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu pacjenta. W tej sytuacji odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych wymaganych przez program można także liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań przeprowadzonych w terminie wcześniejszym ze wskazań klinicznych.</p>	Brak zmian.
<p>2.2 Badania inwazyjne:</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 - 24 miesiące (nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera); 2) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, gdy rozważana jest modyfikacja leczenia w ramach terapii skojarzonej lub terapii II rzutu; 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub b) obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne <p>do decyzji lekarza prowadzącego.</p>	<p>2.2. Badania inwazyjne:</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 - 24 miesiące (nie dotyczy pacjentów z zespołem Eisenmengera); 2) w sytuacji progresji choroby do IV klasy czynnościowej według NYHA, gdy rozważana jest modyfikacja leczenia w ramach terapii II rzutu; 3) jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub b) obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne <p>do decyzji lekarza prowadzącego.</p>	Brak zmian.
<p><u>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami.</u></p>	<p><u>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.</u></p>	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozd. 6.3.16 (zmiana nr 16) oraz podrozd. 6.3.26 (zmiana nr 26)</p> <p>Zmiana zgodna z wytycznymi. Według opinii ekspertów zmiana jest zasadna, a ocena efektów leczenia powinna opierać się na szeregu wskaźników prognostycznych.</p>
	<p>IV. Cewnikowanie prawego serca w przypadku zmiany terapii.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Zmiana terapii w obrębie leczenia początkowego nie wymaga cewnikowania prawego serca.</u> 2.1. <u>Zmiana terapii w obrębie leczenia II rzutu nie wymaga cewnikowania</u> 	<p>Szczegółowe odniesienie się do proponowanej zmiany – patrz podrozd. 6.3.26 (zmiana nr 26)</p>

	<p><u>prawego serca za wyjątkiem sytuacji zmiany terapii z doustnej lub wziewnej na stałą infuzję treprostinilu lub epoprostenolu w celu określenia charakterystyki hemodynamicznej pacjenta.</u></p> <p><u>2.2. W przypadku ciężkiego stanu pacjenta (IV klasa czynnościowa według NYHA) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej.</u></p>	Zmiana zgodna z wytycznymi.
<p>IV. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w <u>rejestrze (SMPT)</u> dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. 	<p>V. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w <u>elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych</u> dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. 	Zmiana techniczno-organizacyjna, niewymagająca oceny Agencji.

6. Zmiany w programach lekowych

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP):

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK);
- *American College of Cardiology (AAC)*;
- *European Society of Cardiology (ESC)*;
- *European Respiratory Society (ERS)*;
- *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)*;
- *GIN (ang. Guidelines International Network)*;
- Trip DataBase;
- bazy PubMed oraz *The Cochrane Library*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17-18 maja 2018 roku. W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania najbardziej aktualne 2 wytyczne:

- europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – dotyczące populacji osób dorosłych i populacji pediatrycznej;
- wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society (AHA / ATS)* z 2015 roku – dotyczące populacji pediatrycznej.

Odnaleziono również dokument Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2015 roku, w którym przetłumaczono na język polski wytyczne europejskie ESC / ERS z 2015 roku (*PTK / ESC / ERS 2015*).

Odniesienia do treści odnalezionych wytycznych znajdują się w Rozdz. 6.2. *Zmiany w programach lekowych podlegające ocenie Agencji* niniejszego opracowania.

6.2. Opis metodyki

W pierwszym etapie prac nad opracowaniem zidentyfikowano i zestawiono wszystkie zmiany. Następnie dla zidentyfikowanych zmian sprawdzono, czy dotyczą one wskazań zarejestrowanych leków aktualnie refundowanych w ramach obu programów lekowych. Do zidentyfikowanych zmian odniesiono się do proponowanych zmian, uwzględniając:

- aktualne wytyczne praktyki klinicznej,
- w szczególnych przypadkach wyszukano dodatkowe dane,
- zapisy w kartach Charakterystyk Produktów Leczniczych,

- opinie ekspertów.

6.3. Zmiany w programach lekowych podlegające ocenie Agencji

Numeracja zmian w programach lekowych B.31. oraz B.66.

6.3.1. Zmiana nr 1

Zakres zmiany:

- rozszerzenie kryteriów włączenia dorosłych pacjentów do programu lekowego i leczenia początkowego bosentanem o osoby z pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) TNP oraz TNP powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych;
- rozszerzenie kryteriów włączenia dorosłych pacjentów do programu lekowego i leczenia początkowego bosentanem o pacjentów w II klasie czynnościowej według WHO;
- wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności u pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym;
- wprowadzenie do programu lekowego dodatkowego kryterium włączenia do leczenia początkowego BOS (dorośli) - opartego na wynikach oceny spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności ze wskazaniem populacji, dla której ocena jest wymagana oraz możliwości włączenia pacjentów, u których w wykonanym w przeszłości ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) stwierdzono brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej;
- wprowadzenie zapisów umożliwiających stosowanie zamiennie substancji czynnych stosowanych w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia – jest to zmiana wynikająca z wprowadzenia zmian w programie lekowym nr B.68.

Skutek zmiany:

- wprowadzane w obu programach (B.31 i B68) zmiany w zakresie leczenia początkowego doprowadzą do możliwości równorzędnego traktowania monoterapii sildenafiliem i monoterapii bosentanem przy decyzji o rozpoczęciu leczenia niezależnie od typu TNP;
- rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia początkowego monoterapią bosentanem o pacjentów w II klasie czynnościowej według WHO;
- zmiana ujednocniająca wymogi dotyczące kwalifikacji do leczenia między programami – zbliżony do proponowanego zapisu funkcjonuje w PL B.68 i kryteriach włączenia do monoterapii SIL. Wprowadzenie do programu lekowego B.31. dodatkowego kryterium kwalifikacji do leczenia - opartego na wynikach oceny spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności ze wskazaniem populacji, dla której ocena jest wymagana oraz możliwości włączenia pacjentów, u których w wykonanym w przeszłości ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów) stwierdzono brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej.

Zgodność z ChPL

Zgodnie z pkt. 4.1. ChPL (tj. Wskazania do stosowania): „Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową TNP wg klasyfikacji WHO”.

Mając na uwadze, że przytoczone wyżej odniesienia dotyczące dostępnych dowodów na skuteczność/ pewną poprawę we wskazanych populacjach, o które ma być rozszerzony program, znajdują się w punkcie 4.1. ChPL, zmiany w tym zakresie wydają się być zgodne z ChPL.

Zgodnie z ChPL zarówno sildenafil i bosentan mogą być stosowane w terapii początkowej.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Wytyczne te wskazują, że bosentan oceniono w TNP (idiopatycznym, w przebiegu chorób związanych z tkanką łączną oraz w zespole Eisenmengera) w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY i COMPASS 2) i wykazano poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej, klasy czynnościowej, parametrów hemodynamicznych, wskaźników echokardiograficznych i dopplerowskich oraz wydłużeniu czasu do pogorszenia klinicznego. Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych wystąpiło u około 10% pacjentów, było zależne od dawki i odwracalne po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku. Dlatego należy przeprowadzać badanie funkcji wątroby co miesiąc u pacjentów otrzymujących bosentan.

Opierając się na 6 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bosentanu (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY i COMPASS 2), wytyczne wymieniają m.in. możliwość stosowania monoterapii bosentanem u pacjentów z II klasą czynnościową według WHO **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]**.

W wytycznych zalecenia dotyczące leków stosowanych w monoterapii TNP wymieniają zarówno sildenafil i bosentan. Sildenafil może być stosowany w leczeniu pacjentów z II klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]**, z III klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]** lub z IV klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności danych: C]**. Bosentan może być stosowany w leczeniu pacjentów z II klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]**, z III klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]** lub z IV klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności danych: C]**.

W wytycznych ESC / ERS wskazano, że ostre testy wazoreaktywności należy przeprowadzić jedynie u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z przyjmowaniem leków lub toksyn. Chorych z dodatnią reakcją na podawanie leku wazodylatacyjnego należy leczyć maksymalnymi tolerowanymi dawkami leku z grupy antagonistów kanału wapniowego. Pacjenci z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego bez odpowiedniej odpowiedzi klinicznej na leczenie antagonistą kanału wapniowego powinni otrzymać terapię zatwierdzoną do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zgodnie ze strategią leczenia chorych z ujemną reakcją wazodylatacyjną. Natomiast, u chorych z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności niskiego lub średniego ryzyka można zastosować monoterapię lub początkową doustną terapię skojarzoną.

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiany odnoszące się do rozszerzenia kryteriów włączenia dorosłych pacjentów do programu lekowego B.31 i leczenia początkowego bosentanem o osoby z pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) TNP oraz TNP powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych są zasadne, „ponieważ u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu chorób tkanki łącznej bez znaczących zmian płucnych wykazano istotne korzyści ze stosowania bosentanu. Łącznie w 6 randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem bosentanu (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY i COMPASS 2) wykazano poprawę w zakresie wydolności wysiłkowej, klasy czynnościowej, parametrów hemodynamicznych, wskaźników echokardiograficznych i dopplerowskich oraz wydłużenie czasu do pogorszenia klinicznego w różnych postaciach tętniczego nadciśnienia płucnego włączając omawiane we wniosku. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego bosentan jest zalecany do leczenia pacjentów ze wszystkimi postaciami tętniczego nadciśnienia płucnego znajdujących się w klasie czynnościowej II lub III wg WHO (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności A).” Ponadto, „zastosowanie bosentanu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym poprawia wydolność wysiłkową, klasę czynnościową oraz wydłuża czas do pogorszenia klinicznego”.

„Zmiana nie wpłynie istotnie na budżet płatnika, ponieważ u przeważając większości chorych w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia bosentanem czy sildenafiliem konieczna jest włączenie dodatkowego leku. Obecnie standardem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego jest terapia skojarzona z co najmniej dwóch leków. Poza tym w związku z pojawieniem się na rynku leków generycznych cena bosentanu zbliża się do ceny sildenafilu.”

Również Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela wskazuje, że zmiana ta jest zasadna, także w uzasadnieniu swojej opinii powołując się na wyniki badań Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY i COMPASS 2. Ponadto, wskazuje, iż „zastosowanie bosentanu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym poprawia wydolność wysiłkową, klasę czynnościową oraz wydłuża czas do pogorszenia klinicznego. U chorych z twardziną dodatkowo zmniejszają się owrzodzenia na paliczkach.” Według, opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli, „po pojawianiu się generycznego bosentanu jego cena zbliża się do ceny sildenafilu w związku z czym ta zmiana nie powinna istotnie wpłynąć na budżet”.

W odniesieniu do rozszerzenia populacji kwalifikującej się do leczenia początkowego monoterapią bosentanem o pacjentów w II klasie czynnościowej według WHO, Pan dr hab. Grzegorz Kopeć, wskazuje, iż zmiana ta również jest zasadna, ponieważ: „w momencie pojawienia się objawów nadciśnienia płucnego a więc już w klasie czynnościowej II zaawansowanie choroby jest znaczne i dotyczy około 70% łożyska naczyń płucnych; - rozpoczynanie leczenia w drugiej klasie czynnościowej wiąże się z lepszym rokowaniem niż rozpoczynanie leczenia w wyższych klasach czynnościowych oraz zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wskazują na konieczność włączania terapii bosentanem u pacjentów już w II klasie czynnościowej wg WHO (Klasa zaleceń I, stopień wiarygodności A)”. Ponadto, „rozpoczynanie leczenia w drugiej klasie czynnościowej wiąże się z lepszym rokowaniem niż rozpoczynanie leczenia w wyższych klasach czynnościowych”.

„Zmiana nie zwiększy wydatków płatnika, ponieważ 94% pacjentów jest diagnozowanych w III klasie czynnościowej. Wczesne rozpoczynanie leczenia opóźnia czas do pogorszenia klinicznego i może wiązać się z odsunięciem w czasie koniecznością eskalacji terapii.”

W opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli, rozszerzenie populacji kwalifikującej się do leczenia początkowego monoterapią bosentanem o pacjentów w II klasie czynnościowej według WHO, jest zmianą zasadną i może wpłynąć na poprawę rokowania. Natomiast, wprowadzenie tej zmiany do zapisów programu lekowego, „nie powinno zwiększyć wydatków, gdyż rozpoczęcie leczenia w klasie II wiąże się z większą skutecznością i wydłużeniem czasu do leczenia prostanoidami, które są znacznie droższe”.

W odniesieniu do wprowadzenia zapisów umożliwiających stosowanie zamiennie substancji czynnych stosowanych w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia, Pan dr hab. Grzegorz Kopeć, wskazuje, iż zmiana ta jest zasadna i ma głównie charakter porządkujący. Dodatkowo, ekspert wyjaśnia, iż „zapis ten istniał też w uprzednim programie, kiedy jeszcze nie było dostępnych macytentanu i epoprostenol. W tym momencie zapis obejmuje wszystkie dostępne terapie. Zapis umożliwia zamianę jednej terapii na drugą w obrębie tego samego rzutu, jeśli występują uciążliwe efekty uboczne bez konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta, który już do terapii danego rzutu został zakwalifikowany. Zamiana związana z nieskutecznością leczenia wymaga jak uprzednio stwierdzenia cech nieskuteczności”. „Zmiana ułatwia zamianę sposobów leczenia, jeśli wystąpią efekty uboczne. Efektem jest poprawa współpracy z pacjentem i skuteczności leczenia.” Również w przypadku dzieci umożliwienie stosowania zamiennie w terapii początkowej sildenafilu w monoterapii lub bosentanu w monoterapii jest zasadne, gdyż obie te substancje są zalecane w leczeniu początkowym dzieci z TNP.

Pan dr hab. Grzegorz Kopeć, uważa, iż stosowanie zamiennie substancji czynnych stosowanych w terapii początkowej nie wpłynie na budżet płatnika publicznego. Wskazuje, że „zmiany związane z efektami ubocznymi mają charakter losowy i mogą odbywać się zarówno w kierunku tańszych jak i droższych terapii. Zmiany związane ze skutecznością leczenia wymagają tak jak w uprzednim programie stwierdzenia nieskuteczności leczenia – tutaj nie ma zmian”. Ponadto, Pan dr hab. Grzegorz Kopeć wskazuje, iż sildenafil jest tańszym lekiem niż bosentan.

W odniesieniu do wprowadzenia zapisów umożliwiających stosowanie zamiennie substancji czynnych stosowanych w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia, także Pani Prof. Tatiana Mularek-Kubzdela, wskazuje, iż zmiana ta jest zasadna - może przyczynić się do zwiększenia skuteczności terapii i nie powinna mieć wpływu na budżet

płatnika. Pani Prof. Tatiana Mularek-Kubzdela zaznacza, iż „chorzy z tętniczym nadciśnieniem płucnym różnią się odpowiedzią na różne leki, a także tolerancją różnych leków. Nie potrafimy przewidzieć, który szlak jest najbardziej zaburzony u którego chorego i który lek będzie najbardziej skuteczny. Dlatego możliwość zamiany jest bardzo przydatna”.

W odniesieniu do wykonywania ostrego testu wazoreaktywności, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, że zmiana jest zasadna i „ma charakter porządkujący. Dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”. Zmiana ta nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Także w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana dotycząca wykonywania ostrego testu wazoreaktywności jest zasadna i nie wpłynie na budżet płatnika publicznego. „Zmiana ta może zmniejszyć liczbę pacjentów leczonych blokerami kanału wapniowego na podstawie fałszywie dodatniego wyniku testu reaktywności naczyń płucnych”. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela, wskazuje, że zmiana ta: „dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”.

6.3.2. Zmiana nr 2

Zakres zmiany

Ograniczenie kryteriów wyłączenia z leczenia początkowego bosentanem u dorosłych (m.in. usunięcie z listy przebytego udaru mózgu; zawału mięśnia sercowego; ciśnienia tętniczego krwi poniżej 90/50 mmHg).

Skutek zmiany:

Zmiana dotycząca wykluczenia z programu lekowego pacjentów mających przeciwwskazania do stosowania bosentanu, takie jak wymienione w ChPL, jest dostosowaniem kryteriów wyłączenia z terapii do przeciwwskazań wymienionych w ChPL i nie wymaga oceny merytorycznej Agencji.

Usunięcie kryterium „nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia” jest konsekwencją usunięcia ograniczeń w tym zakresie w kryteriach kwalifikacji do monoterapii bosentanem.

Zmiana dotycząca wykluczenia niewspółpracujących pacjentów z programu lekowego jest zmianą jedynie lingwistyczną, w opinii Agencji nie wymaga ona oceny merytorycznej.

Zgodność z ChPL

W ChPL dla leków, w których substancją czynną jest bosentan, wymieniono następujące przeciwwskazania do stosowania bosentanu:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha;
- Wartości początkowe aktywności aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AIAT), większe niż 3 × wartość górnej granicy normy (GGN);
- Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A;
- Ciąża;
- Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1.*) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie

European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS) z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych odnaleziono jedynie informacje, tj.:

- zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych wystąpiło u około 10% pacjentów przyjmujących bosentan. Było ono zależne od dawki i odwracalne po jej zmniejszeniu lub odstawieniu leku. Wskazano, że z tego powodu należy przeprowadzać badanie funkcji wątroby co miesiąc u pacjentów przyjmujących bosentan;
- bosentan jest induktorem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9 cytochromu P450. Stężenie osoczowe leków metabolizowanych przez te izoenzymy zmniejsza się, gdy podaje się jednocześnie bosentan. Również bosentan jest metabolizowany przez te enzymy, toteż ich zahamowanie może podwyższyć stężenie bosentanu w osoczu. W wytycznych wymieniono interakcje w jakie wchodzi bosentan z lekami, m.in.:
 - ✓ ketokonazolem – stężenie bosentanu wzrasta 2-krotnie,
 - ✓ glibenklamidem – częstszy wzrost aktywności aminotransferaz. Możliwe zmniejszenie efektu hipoglikemicznego glibenklamidu (przeciwwskazane podawanie łączne),
 - ✓ flukonazolem – istotne zwiększenie stężenia bosentanu (przeciwwskazane podawanie łączne),
 - ✓ rifampicyną – stężenie bosentanu zmniejsza się o 58%. Nie jest pewne czy niezbędna jest modyfikacja dawki.

Oprócz interakcji wymienionych powyżej, skojarzenie silnego inhibitora CYP3A4 (np. ketokonazol, ritonawir) i/lub inhibitora CYP2C9 (np. flukonazolu) z bosentanem może spowodować zwiększenie stężenia bosentanu w osoczu i dlatego należy go unikać. Teoretycznie interakcje mogą dotyczyć również m.in. itrakonazolu, takrolimusu, sirolimusu.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, ograniczenie kryteriów wyłączenia z leczenia początkowego bosentanem u dorosłych jest zmianą zasadną, gdyż „w proponowanym programie kryteria wykluczenia opierają się na zapisach charakterystyki produktu leczniczego zgodnych z wynikami badań klinicznych”, a także „pozwalają na włączenie do leczenia pacjentów uprzednio dyskwalifikowanych z powodu zapisów nie posiadających uzasadnienia w literaturze”.

„Zmiana może spowodować zwiększenie liczby pacjentów leczonych bosentanem w ramach terapii początkowej kosztem liczby pacjentów leczonych sildenafillem. Występowanie przedstawionych przeciwwskazań jest bardzo małe w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (kilka do kilkanaście przypadków) w Polsce więc wpływ na budżet płatnika nie będzie istotny.”

Także według Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli, zmiana ta jest zasadna. W wyniku jej wprowadzenia „zmniejszy się liczba osób dyskwalifikowanych z leczenia bez uzasadnienia w badaniach naukowych i CHPL-u leku”. Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli uważa, że wpływ na budżet będzie niewielki, gdyż zmiana ta dotyczy pojedynczych przypadków.

6.3.3. Zmiana nr 3

Zakres zmiany:

- w przypadku leczenia II rzutu dodanie do kryterium kwalifikacji "zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS)";
- wskazanie skali, w której ma zostać stwierdzona IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby.

Skutek zmiany:

Ponieważ zapis obowiązującego PL mówi ogólnie, że do leczenia II rzutu kwalifikowani są pacjenci z TNP (bez dookreślenia typów) proponowana zmiana wskazująca na zastosowanie aktualnej klasyfikacji ESC/ERS

do kwalifikacji w tym przypadku nie wydaje się istotną zmianą, mimo, że leki z grupy analogów prostacykliny mają w swoich charakterystykach zawężenia stosowania do wybranych typów TNP.

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

Źródło: AOTM-OT-4351-31/2014

Również według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, „klasyfikacja NYHA i klasyfikacja WHO są tożsame”.

W związku z powyższym, zmiana dotycząca określenia skali, w której ma zostać stwierdzona IV klasa czynnościowa w momencie rozpoznania choroby nie wymaga oceny Agencji.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych nie odnoszono się do ww. zmian.

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, ww. zmiana jest zmianą zasadną. Ma ona charakter techniczny i nie wpłynie na skuteczność leczenia ani na budżet płatnika publicznego.

Także zgodnie z opinią Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli, zmiana ta jest zasadna - jedynie porządkuje tytuł akapitu i nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

6.3.4. Zmiana nr 4

Zakres zmiany: zmiana kryterium wyłączenia z leczenia II rzutu iloprostem m.in.: usunięcie z listy zaburzeń naczyniowo-mózgowych przebytych w ciągu ostatnich 3. miesięcy; modyfikacja zapisu dotyczącego niewyrównanej niewydolności serca; pozostawienie decyzji o leczeniu w przypadku laktacji lekarzowi.

Skutek zmiany: Potencjalne rozszerzenia wskazań przez usunięcie z kryteriów wyłączenia zaburzenia naczyniowo-mózgowego (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebytego w ciągu ostatnich 3. miesięcy. Należy jednak pamiętać, że kryterium to stanowi zgodnie z CHPL przeciwwskazanie do stosowania iloprostu. Nie jest jasne, czy w związku z usunięciem zapisu iloprost będzie w praktyce klinicznej stosowany w takich przypadkach, pomimo przeciwwskazania w ChPL.

Zmiana dotycząca kryterium wyłączenia z powodu niewyrównanej niewydolności serca jest zmianą ujednociającą zapisy odnoszące się do iloprostu i treprostynilu w obrębie programu lekowego B.31. Zapis w aktualnej treści ww. programu lekowego dotyczący iloprostu jest zgodny z przeciwwskazaniami zawartymi w ChPL dla iloprostu, natomiast proponowane zmiany są zgodne z zapisami przeciwwskazań w ChPL dla treprostynilu.

Usunięcie kryteriów wyłączenia „nadciśnienia płucnego o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia” jest konsekwencją usunięcia ograniczeń w tym zakresie w kryteriach kwalifikacji do terapii II rzutu m.in. iloprostem.

Zmiany dotyczące uwzględniania dodatkowych kryteriów wykluczenia pacjenta z programu lekowego:

- niewyrównana niewydolność serca (usunięto zapis o kontroli lekarskiej) – zmiana jedynie lingwistyczna,

w opinii Agencji nieodnosząca się do skuteczności leków lub populacji leczonej w ramach programu lekowego, w związku z czym nie wymaga ona oceny merytorycznej;

- wrodzone wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym – zmiana zgodna z ChPL Ventavis (substancja czynna: iloprost) niewymagająca merytorycznej oceny Agencji;
- brak współpracy ze strony pacjenta w zakresie prowadzenia terapii lub okresowej kontroli jej skuteczności – zmiana jedynie lingwistyczna, nie wymaga ona oceny merytorycznej Agencji;
- laktacja – do decyzji lekarza prowadzącego: zmiana lingwistyczna niewymagająca merytorycznej oceny Agencji;

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, ww. zmiany są zasadne. „Usunięcie z listy zaburzeń naczyniowo-mózgowych jest zasadne, ponieważ niejednokrotnie są one wynikiem ciężkiego nadciśnienia płucnego (np. w związku z towarzyszącą poliglobulią) i leczenie nadciśnienia płucnego może być jednym ze sposobów zapobiegania ich nawrotom. Zapis niewyrównana niewydolność serca lub niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza jest tożsamy. Laktacja nie jest przeciwwskazaniem do stosowania iloprostu.” Ponadto, „zmiany pozwalają na włączenie leczenia u pacjentów uprzednio dyskwalifikowanych z powodu zapisów programu a nie z powodu klinicznie istotnych przeciwwskazań”.

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, zmiana ta „może spowodować zwiększenie liczby pacjentów leczonych iloprostem kosztem innych terapii drugiego rzutu. Występowanie przedstawionych przeciwwskazań jest bardzo małe w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (kilka przypadków) w Polsce więc wpływ na budżet płatnika nie będzie istotny”.

Również według Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli ww. zmiany są zasadne, a po ich wprowadzeniu zmniejszy się liczba osób dyskwalifikowanych z leczenia bez uzasadnienia w badaniach naukowych i CHPL-u leku. W opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli „usunięcie z listy zaburzeń naczyniowo-mózgowych jest zasadne, ponieważ mogą one być spowodowane ciężkim nadciśnieniem płucnym (np. w związku z towarzyszącą poliglobulią) i leczenie nadciśnienia płucnego może być jednym ze sposobów zapobiegania ich nawrotom. Zapis niewyrównana niewydolność serca lub niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza jest tożsamy. Laktacja nie jest przeciwwskazaniem do stosowania iloprostu”. Natomiast „wpływ na budżet będzie niewielki, gdyż zmiana ta dotyczy pojedynczych przypadków”.

6.3.5. Zmiana nr 5

Zakres zmiany: zmiany kryteriów wyłączenia z leczenia II rzutu treprostinilem m.in.: usunięcie z listy zaburzeń naczyniowo-mózgowych przebytych w ciągu ostatnich 3. miesięcy; nadciśnienia płucnego o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia; pozostawienie decyzji o leczeniu w przypadku laktacji lekarzowi.

Skutek zmiany: potencjalne rozszerzenie wskazań przez usunięcie kryterium wyłączenia zaburzenia naczyniowo-mózgowego (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebytego w ciągu ostatnich 3. miesięcy. Należy jednak pamiętać, że kryterium to stanowi zgodnie z ChPL przeciwwskazanie do stosowania treprostinilu. Nie jest jasny wpływ na wielkość populacji.

Zgodność z ChPL

Zgodnie z ChPL (rozdz. 4.3.) zawierających treprostinil, przeciwwskazaniami do stosowania tej substancji są:

- znana nadwrażliwość na treprostynil lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- nadciśnienie płucne, związane z chorobą zarostową żył;
- zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężkim zaburzeniem czynności lewej komory serca;
- ciężka niewydolność wątroby (stopień C wg skali Child-Pugh);
- czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, zranienie lub inny rodzaj krwawienia;

- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;
- ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna postać dławicy piersiowej; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy; nieleczona niewydolność serca, ciężka arytmia; epizody naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie, udar) w ciągu ostatnich trzech miesięcy.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1.*) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do ww. zmian.

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, „Usunięcie z listy zaburzeń naczyniowo-mózgowych jest zasadne, ponieważ niejednokrotnie są one wynikiem ciężkiego nadciśnienia płucnego (np. w związku z towarzyszącą poliglobulią) i leczenie nadciśnienia płucnego może być jednym ze sposobów zapobiegania ich nawrotom. Ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg oraz laktacja nie jest przeciwwskazaniem do stosowania treprostinilu.”

„Zmiany pozwalają na włączenie leczenia u pacjentów uprzednio dyskwalifikowanych z powodu zapisów programu a nie z powodu klinicznie istotnych przeciwwskazań.”

Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, wskazuje, iż wprowadzenie ww. zmian może „spowodować zwiększenie liczby pacjentów leczonych treprostinilem kosztem innych terapii drugiego rzutu. Występowanie przedstawionych przeciwwskazań jest bardzo małe w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (kilka przypadków) w Polsce więc wpływ na budżet płatnika nie będzie istotny.”

Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela również wskazuje na zasadność tych zmian, gdyż pozwalają one na włączenie leczenia u pacjentów uprzednio dyskwalifikowanych z powodu zapisów programu, a nie z powodu klinicznie istotnych przeciwwskazań. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela uważa, że „wpływ na budżet będzie niewielki, gdyż zmiana ta dotyczy pojedynczych przypadków”.

6.3.6. Zmiana nr 6

Zakres zmiany:

- wprowadzenie możliwości stosowania u dorosłych bosentanu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP (schematów dwu- i trójlekowych);
- wprowadzenie zapisu pozostawiającego decyzji lekarza kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej.

Skutek zmiany:

W przypadku dorosłych pacjentów obowiązujące programy lekowe (B.31. oraz B.68.) dopuszczają stosowanie schematów dwulekowych opartych na sildenafilu; zapisy nie wydają się ograniczać zastosowania schematów SIL+BOS. Proponowana zmiana rozszerza możliwe do zastosowania schematy o schematy dwulekowe: BOS+EPO, BOS+ILO, BOS+TRE oraz trójlekowe: SIL+BOS+TRE; SIL+BOS+EPO, SIL+BOS+ILO.

Zgodność z ChPL

Ze względu na fakt, iż wskazania do dawkowania zaprezentowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych nie ograniczają zastosowania poszczególnych leków do monoterapii, czy konkretnych skojarzeń, rozszerzenie traktowane jest jako mieszczące się w ramach ChPL (tj. on-label). Założenia dotyczące zastosowania sildenafilu w monoterapii czy skojarzeniu u pacjentów z IV klasą czynnościową wg WHO pozostają bez zmian (choć zastosowanie off-label).

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych zawarto informację, że leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej leków, stało się standardem postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Terapia taka stanowi atrakcyjną opcję leczenia przez wzgląd na to, że można ją kierować na trzy oddzielne szlaki: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs), które są zaangażowane w postęp choroby.

Leczenie skojarzone może być stosowane sekwencyjnie lub od samego początku terapii, przy czym sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią zarówno w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej. Do monoterapii dodawany jest drugi lek, a potem, w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia, lek trzeci.

Stosowanie terapii skojarzonej (od początku lub sekwencyjnie) uzasadnione jest znaną wysoką śmiertelnością w tętniczym nadciśnieniu płucnym, która jest zbliżona do odsetka zgonów w wielu chorobach nowotworowych, oraz faktem, że w chorobach nowotworowych oraz ciężkich chorobach sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, nadciśnienie złośliwe) leków nie włącza się stopniowo, ale od początku stosuje terapię skojarzoną.

Wytyczne odniosły się do jednej z trzech kombinacji trójlekowej przedstawionej w proponowanych zmianach do programów lekowych, tj. BOS + SIL + EPO. Wśród zaleceń dotyczących skuteczności początkowej terapii łączonej, wytyczne rekomendują m.in. BOS + SIL + EPO. Swoje zalecenia opierają na wynikach badania pilotażowego, przeprowadzonego na 19. pacjentach w III i IV klasie czynnościowej WHO z zastosowaniem od początku potrójnej kombinacji lekowej. Wskazują one na wstępne korzyści długoterminowe takiego postępowania u pacjentów z ciężką postacią tętniczego nadciśnienia płucnego **[klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności danych: C]**.

Wytyczne podają również zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej i jako jedno z przedostatnich zaleceń wymieniają „inne potrójne kombinacje leków” **[klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności danych: C]**.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, umożliwienie wdrożenia leczenia schematami trójlekowymi pacjentów dorosłych jest zasadne. Wprowadzone zmiany „dostosowują sposób leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Zgodnie z tymi wytycznymi leczenie bosentanem jest zalecane u pacjentów z TNP w klasie czynnościowej II i III w ramach początkowej monoterapii lub terapii dwulekowej. W przypadku jego nieskuteczności konieczne jest dodanie leku z innej grupy terapeutycznej (inhibitory fosfodiesterazy typu 5 lub analogi prostacykliny). W przypadku stwierdzonej w dalszym ciągu nieskuteczności konieczne jest dodanie kolejnego preparatu z ww. grup. Docelowym modelem u pacjentów z postępującą chorobą jest więc terapia trójlekowa (antagonista receptora dla endoteliny + prostanoid + inhibitor fosfodiesterazy typu 5).”

„Terapia łączona dwu- lub trójlekowa jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii jednolekowej zarówno w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, jakości życia jak i ryzyka pogorszenia klinicznego i hospitalizacji. Świadczą o tym wyniki badań (Ambition, Griphon, Seraphin) oraz metaanaliz. Z danych przedstawionych przez ośrodek paryski wynika, że zastosowanie terapii potrójnej u pacjentów nowo rozpoznanych w klasie czynnościowej III lub IV daje szansę przeżycia 3 kolejnych lat równą 100%. Podobne dane pochodzą z Japonii, gdzie przedstawiony schemat leczenia skutkuje przeżyciem 15 letnim wynoszącym ok. 80%. Dla porównania w rejestrach europejskich i amerykańskich przeżycie 3 letnie wynosi około 70%.”

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, „zastosowanie terapii trójlekowej oraz terapii dwulekowej może korzystnie wpłynąć na koszty terapii parenteralnymi prostacyklinami poprzez ograniczenie eskalacji

dawk lub odsunięcie w czasie konieczności stosowania prostacyklin. Zmniejsza też ryzyko pogorszenia klinicznego w tym kosztownych hospitalizacji.”

Także według Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana ta jest zasadna i zgodna z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W opinii wskazano, iż „schematy terapii dwu- i trójlekowe jako skuteczniejsze poprawiają rokowanie i ich stosowanie może zmniejszyć konieczność stosowania dużych dawek prostanoidów, co w sumie może zmniejszyć koszty”.

W odniesieniu do wprowadzenia zapisów umożliwiających stosowanie zamiennie substancji stosowanych w terapii II rzutu (bosentan, macytentan z sildenafilem, iloprost, treprostinil, epoprostenol, terapie skojarzone dwulekowe oraz terapie skojarzone trójlekowe), w opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, jest to zmiana zasadna i ma charakter głównie porządkowy. Według eksperta, „zapis ten istniał też w poprzednim programie, kiedy jeszcze nie było dostępnych macytentanu i epoprostenol. W tym momencie zapis obejmuje wszystkie dostępne terapie. Zapis umożliwia zamianę jednej terapii na drugą w obrębie tego samego rzutu, jeśli występują uciążliwe efekty uboczne bez konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta, który już do terapii danego rzutu został zakwalifikowany. Zamiana związana z nieskutecznością leczenia wymaga jak uprzednio stwierdzenia cech nieskuteczności”. Ponadto, „zmiana ułatwia zamianę sposobów leczenia, jeśli wystąpią efekty uboczne. Efektem jest poprawa współpracy z pacjentem i skuteczności leczenia”. Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, uważa, iż umożliwienie stosowania zamiennie substancji stosowanych w terapii II rzutu nie wpłynie na budżet płatnika publicznego, zaznaczając, że „zmiany związane z efektami ubocznymi mają charakter losowy i mogą odbywać się zarówno w kierunku tańszych jak i droższych terapii. Zmiany związane ze skutecznością leczenia wymagają tak jak w poprzednim programie stwierdzenia nieskuteczności leczenia – tutaj nie ma zmian.”

W odniesieniu do zapisu pozostawiającego do decyzji lekarza kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, uważa, że zmiana jest zasadna i wynika ze stanu pacjenta, tolerancji poszczególnych leków oraz ich indywidualnej skuteczności, a także umożliwia indywidualizację leczenia. Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia wprowadzenie tej zmiany nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, zmiany są zasadne, gdyż „poszerzają się możliwości skutecznej terapii TNP” i „powinny poprawić efektywność terapii TNP”, natomiast mogą wpłynąć na zwiększenie budżetu płatnika.

Także w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana ta jest zasadna i nie powinna mieć wpływu na budżet płatnika.

Badania

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniu 25.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 1: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH)*
Interwencja	terapia trójlekowa sildenafil+bosentan+treprostynil	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Punkty końcowe prezentowane łącznie dla schematów trójlekowych bez wyodrębnienia

		terapii trójlekowej sildenafil + bosentan + treprostynil
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne postery badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riocyguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 1). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W wyszukiwaniach nie stosowano ograniczeń czasowych. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 504 abstrakty. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do opracowania:

- *Jacobs 2008* – badanie obserwacyjne, dotyczące oceny skuteczności terapii dodanej zawierającej prostanoidy (podawany podskórnie treprostynil, TRE / podawany dożylnie epoprostenol, EPO) do terapii bosentanem (BOS) lub sildenafiliem i bosentanem (SIL+BOS) u osób z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Dodatkowo, odnaleziono dwie publikacje (badanie FREEDOM-C – publikacja *Tapson 2012* i FREEDOM-C2 – publikacja *Tapson 2013*), które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, ze względu na fakt, iż oceniono w nich skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej zawierającej treprostynil, ale w połączeniu z lekami z grupy antagonistów receptora endoteliny (ERA) lub/i inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5I) lub zarówno ERA jak i PDE-5I, jednak bez wyszczególnienia, o jakie konkretnie substancje czynne chodzi.

W poprzednim opracowaniu Agencji - raporcie nr AOTMiT-OT-434-27/2015 dotyczącym oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójlekowej terapii skojarzonej: sildenafil + bosentan + iloprost w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym również odnaleziono to badanie i również nie spełniło ono predefiniowanych kryteriów włączenia do opracowania. Ze względu na fakt, iż na publikację *Tapson 2013* powołał się jeden z ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii na rzecz poprzedniego raportu, przedstawiono skrócony opis tego badania w raporcie nr AOTMiT-OT-434-27/2015.

Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do niniejszego opracowania, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil u dorosłych i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja i interwencje
<p><i>Jacobs 2008</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant finansowy z Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, Encysive i Therabel</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności terapii dodanej zawierającej prostanoidy (podawany podskórnie treprostynil, TRE/podawany dożylnie epoprostenol, EPO) do terapii bosentanem (BOS) lub sildenafilem i bosentanem (SIL+BOS) u osób z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie obserwacyjne</p>	<p>16 osób dorosłych (w wieku średnio 37,0 lat, SD=2,8) z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, które były leczone BOS w I linii, zaś w razie pogorszenia się stanu klinicznego – miały dodawany SIL.</p> <p>W razie dalszego pogorszenia się stanu klinicznego, osoby te miały dodawane do terapii prostanoidy – TRE s.c. (10 os.) i EPO i.v. (6 os.).</p> <p>Dawka TRE była stopniowo zwiększana do 10 ng/kg/min po 1 tyg. i 20 ng/kg/min po 6 tyg.</p> <p>Dawka EPO była dostosowywana do maksymalnej tolerowalnej dawki, zazwyczaj 6-8 ng/kg/min po 1 tyg. Dalsze dopasowywanie dawki zależało od potrzeb pacjenta.</p> <p>W czasie badania 63 osoby z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym rozpoczęły terapię lekami doustnymi. Okres <i>follow-up</i> wyniósł 32,8±18,1 mies. Na końcu okresu obserwacji 19/63 pacjentów pozostawało w stabilnym stanie klinicznym na terapii BOS, 18 os. pozostawało w stabilnym stanie na terapii BOS+SIL, a terapia prostanoidami została dodana u 16 os.</p> <p>U 10 os. pogorszenie stanu klinicznego i śmierć nastąpiły bez rozpoczęcia terapii prostanoidami.</p>

Ocena jakości badań

Jacobs 2008 – analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIIB wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

Wybrane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie *Jacobs 2008*

Wśród 16 os., u których włączono prostanoidy, 6 os. miało je dodane to terapii BOS, zaś 10 os. – do terapii SIL+BOS. EPO dodano w 6 przypadkach, zaś TRE – w 10 przypadkach. Średni czas rozpoczęcia doustnej terapii prostacyklinami wyniósł 20,6±5,0 mies. Czas ten był nieistotnie statystycznie krótszy u osób leczonych tylko BOS (8,7±1,8 mies.) w porównaniu z osobami na terapii SIL+BOS (27,8±7,0 mies.), $p=0,06$.

Autorzy badania stwierdzili, że stan kliniczny pacjentów oceniany wg skali NYHA uległ istotnej statystycznie poprawie ($p=0,002$) po dodaniu terapii prostanoidami, niż w przypadku ich niedodania.

U 16 os., u których stosowano terapię trójlekową średni 6MWD wyniósł 400±32 m w momencie rozpoczęcia badania, 425±27 m po 4 mies. terapii doustnej, 363±27 m w momencie włączenia terapii prostanoidami i 427±24 m 4 mies. potem. Obniżenie wyniku z 6MWD o 61±17 m prowadziło do dodania terapii prostanoidami. 4 mies. później wynik 6MWD uległ istotnej statystycznie poprawie o 64±18 m ($p<0,001$).

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy terapią TRE i EPO.

Tabela 6. Porównanie wyniku 6MWD w schematach trójlekowych

Terapia	Wynik 6 MWD (m) na początku terapii prostanoidami	Zmiana w wyniku 6 MWD (m) po 4 mies. terapii	[95%CI]
EPO+SIL+BOS	263±48	+83	[+14; +152]
TRE+SIL+BOS	421±93	+57	[+8; +107]

Po 4 mies. terapii prostanoidami stan wszystkich pacjentów uległ stabilizacji lub poprawie.

Na końcu okresu obserwacji, po 18,4±3,9 mies., wynik 6MWD wyniósł 436±22 m wykazując nieistotną statystycznie ($p=0,05$) poprawę względem początku terapii.

Wśród 16 os. zanotowano 1 zgon w grupie BOS+prostanoid po 15 mies. od włączenia leczenia prostanoidami (przyczyna zgonu: choroba zarostowa żył płucnych).

Porównanie terapii BOS+prostanoid vs SIL+BOS+prostanoid

Wynik 6MWD w grupie leczonej BOS wyniósł 323±53 m na początku terapii prostanoidami, 409±48 m po 4. mies. terapii i 447±48 m na końcu okresu obserwacji.

Wynik 6 MWD w grupie leczonej SIL+BOS wyniósł 387±30 m na początku terapii prostanoidami, 428±23m po 4 mies. terapii i 429±23 m na końcu kresu obserwacji.

Poprawa wyniku 6MWD po 4 mies. terapii prostanoidami wyniosła 86 m w grupie BOS ($p<0,01$) i 41m w grupie SIL+BOS ($p<0,05$) względem początku terapii.

Różnica w wyniku 6MWD nie była istotna statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą BOS a grupą otrzymującą SIL+BOS.

Zdarzenia niepożądane

Nie zanotowano przypadków śmierci związanych z zastosowanym leczeniem (ang. *treatment-related deaths*).

Wśród 10 os. leczonych terapią trójlekową z TRE zanotowano przypadki podrażnienia po podaniu podskórnym. U 1 os. doszło do zmiany prostanoidu z TRE na EPO. U 2 os. leczonych TRE odnotowano bóle głowy, a u 1 os. – nudności. Objawy te ustąpiły samoistnie. 1 przypadek zaburzeń żołądkowo-jelitowych w postaci biegunki był leczony loperamidem.

Wśród 6 os. leczonych terapią trójlekową z EPO zanotowano 4 przypadki zakażenia portu donaczyniowego, w których konieczna była wymiana portu. U 2 os. zakażenie nawróciło, co wymusiło zmianę terapii z EPO na TRE. Odsetek zakażeń związanych z infuzją wyniósł 0,7/1000 dni infuzji prostanoidów.

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol

Wytyczne *ESC/ERS 2015* zalecając stosowanie terapii trójlekowej sildenafil, bosentan i epoprostenol powołują się na jedno badanie – *Sitbon 2014*. W związku z powyższym do niniejszego opracowania postanowiono włączyć badania odnoszące się do możliwości zastosowania epoprostenolu w terapii trójlekowej u dorosłych i dzieci, które zostały opublikowane po 2014 r. (po prawdopodobnej dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania wytycznych *ESC/ERS 2015*).

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniu 23.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 2: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH)*
Interwencja	terapia trójlekowa sildenafil+bosentan+epoprostenol	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Punkty końcowe prezentowane łącznie dla schematów trójlekowych bez wyodrębnienia terapii trójlekowej sildenafil + bosentan + epoprostenol
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne

		<ul style="list-style-type: none"> • postery • badania, dla których nie były dostępne abstrakty
--	--	---

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riociguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riociguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 2). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W wyszukiwaniach nie stosowano ograniczeń czasowych. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1622 abstrakty. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT ani badania pierwotnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie ocenę jakościową badania *Sitbon 2014*, na którym oparto rekomendację do stosowania terapii trójlekowej sildenafil, bosentan i epoprostenol u pacjentów z TNP w wytycznych ESC/ERS 2015.

Ocena jakości badań

Sitbon 2014 – badanie obserwacyjne retrospektywne, będące analizą przypadków z 6 lat (2007-2013) leczenia 19 dorosłych pacjentów (zakres wieku: 18-65 lat) z TNP w klasie NYHA III-IV za pomocą terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol podawanego dożylnie.

Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IVC wg wytycznych Agencji tj. „inne badanie grupy pacjentów”.

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost

Ponieważ wytyczne ESC/ERS 2015 nie odnoszą się konkretnie do możliwości zastosowania terapii trójlekowej w składzie sildenafil, bosentan i iloprost, brak jest także piśmiennictwa, na które się powołują rekomendując stosowanie tej terapii skojarzonej.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójlekowej terapii skojarzonej: sildenafil + bosentan + iloprost w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym była już przedmiotem oceny Agencji (raport nr AOTMiT-OT-434-27/2015), zatem niniejsze opracowanie będzie aktualizacją wcześniejszego raportu, w którym data ostatniego wyszukiwania badań do włączenia to 22.01.2016 r.

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniu 30.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 3: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic</i>

		<i>pulmonary hypertension (CTEPH)*</i>
Interwencja	terapia trójlekowa sildenafil+bosentan+iloprost	Nie ograniczano
Komparatory	Nie ograniczano	Nie ograniczano
Punkty końcowe	Nie ograniczano	Punkty końcowe prezentowane łącznie dla schematów trójlekowych bez wyodrębnienia terapii trójlekowej sildenafil + bosentan + iloprost
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim opublikowane po 22.01.2016 r. (Medline), 2016 r. (Embase) (aktualizacja wcześniejszego raportu) 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne postery badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riocyguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 1). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W wyszukiwaniach stosowano ograniczenia czasowe (do 22.01.2016 r.-30.05.2018 r. w bazie Medline i 2016 r.-30.05.2018 r. w bazie Embase, w bazie The Cochrane Library nie stosowano ograniczeń czasowych ze względu na niewielką liczbę odnalezionych rekordów. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 178 abstraktów. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT ani badania pierwotnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W poprzednim raporcie, zostało opisane badanie *Hoepfer 2005* – badanie dodatkowe, które także nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w którym 16% włączonych pacjentów otrzymywało skojarzoną terapię: bosentan + sildenafil + iloprost. Lekiem pierwszego rzutu był bosentan, do którego w razie niespełnienia celów leczenia dodawano leczenie sildenafiliem. W razie nieskuteczności duoterapii dołączano leczenie wziewnym iloprostem. Jeśli taka – trójlekowa - kombinacja nie była skuteczna zamieniano drogę podania iloprostu z inhalacyjnej na ciągły wlew dożylny. W celu osiągnięcia zdefiniowanych celów stosowanie terapii składającej się z dwóch leków było konieczne u 43% pacjentów, a trzech leków w 16%.

6.3.7. Zmiana nr 7

Zakres zmiany: zmiana w zakresie kryteriów kwalifikacji dzieci do leczenia bosentanem:

- zniesienie ograniczenia do dotyczącego konkretnych postaci TNP;
- zniesienie dolnej granicy wieku.

Skutek zmiany

Rozszerzenie kryteriów włączenia pacjentów o tych, którzy mają tętnicze nadciśnienie płucne wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS, nie jest zmianą dopuszczającą stosowanie bosentanu poza wskazaniami rejestracyjnymi. W opinii Agencji tak sformułowane w ChPL wskazania do stosowania bosentanu wskazują na możliwość jego szerokiego stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, zaś proponowana zmiana odnosi się do wskazań rejestracyjnych leku i nie wymaga oceny merytorycznej Agencji.

Rozszerzenie kryteriów włączenia dzieci do leczenia bosentanem w ramach programu lekowego o dzieci w wieku 0-2 lata.

Zmiana ujednocniająca wymogi dotyczące kwalifikacji do leczenia między programami lekowymi B.31 i B.68 - umożliwi wybór leczenia początkowego dzieci: monoterapia bosentanem lub monoterapia sildenafilem (zmiana pozycjonująca bosentan na równi z sildenafilem).

Zgodność z ChPL

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (rozdz. 4.1.) zawierających substancję czynną bosentan, jest on wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń wg klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:

- pierwotne (idiopatyczne i dziedziczne) TNP;
- wtórne TNP w przebiegu twardziny układowej bez znaczących śródmiąższowych zmian płucnych;
- TNP związane z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową TNP wg klasyfikacji WHO.

Zgodnie z pkt 4.1 ChPL bosentan nie ma ograniczenia wieku.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedno wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society (AHA / ATS)* z 2015 roku.

W wytycznych ESC / ERS nie odniesiono się do stosowania bosentanu u dzieci w wieku 0-2 lata. Wskazano, że w Europie bosentan jest zarejestrowany do podawania u dzieci.

W wytycznych ASH / ATS w tabeli dotyczącej farmakoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci, wymieniono m.in. bosentan, a przy dawkowaniu zawarto informację o jego wysokości, m.in. u pacjentów ważących poniżej 10 kg.

Opinie ekspertów

Według opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zniesienie w kryteriach kwalifikacji dzieci do leczenia bosentanem ograniczenia do dotyczącego konkretnych postaci TNP jest zmianą zasadną i ma głównie charakter porządkowy. Ekspert wskazuje, iż „poszczególne postaci tętniczego nadciśnienia płucnego różnią się etiologią. Natomiast zmiany w płucach, przebieg choroby i sposoby leczenia są takie same. Ograniczenie stosowania bosentanu tylko do niektórych postaci nadciśnienia płucnego w dotychczasowym programie nie miało z punktu widzenia medycznego uzasadnienia. Wszystkie wytyczne międzynarodowe dotyczące leczenia nadciśnienia płucnego zarówno u dzieci jak i u dorosłych przedstawiają taki sam algorytm terapeutyczny dla wszystkich postaci tętniczego nadciśnienia płucnego.” Ponadto, dodaje, iż „w dotychczasowych kryteriach wymienione były najczęstsze postaci tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci. Po wprowadzeniu zmian możliwe będzie zastosowanie bosentanu także w bardzo rzadkich u dzieci postaciach tętniczego nadciśnienia płucnego polekowego, związanego z HIV, nadciśnieniem wrotnym. Korzyść ze zmiany wynika po pierwsze z uproszczenia zapisów programu, po drugie z dostępu do leków (bez konieczności uzyskiwania dodatkowych zgód) dla pojedynczych pacjentów z bardzo rzadkimi postaciami tętniczego nadciśnienia płucnego”.

Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopec uważa, że zaproponowane zmiany dotyczące wczesnego włączenia bosentanu raczej obniżą koszty leczenia całościowej tej ciężko chorej grupy pacjentów.

W odniesieniu do zniesienia ograniczenia dolnej granicy wieku (rozszerzenie kryteriów włączenia dzieci do leczenia bosentanem w ramach programu lekowego o dzieci w wieku 0-2 lata), Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopec, również wskazuje na zasadność wprowadzenia tej zmiany, gdyż „aktualnie w programie brak jest jakiegokolwiek opcji terapeutycznej dla dzieci 0-1 lat a w przypadku 1-2 lata pozostaje jedynie

sildenafil. Wytyczne międzynarodowe nie wskazują przedziałów wiekowych dla poszczególnych leków w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci traktując całą populację dzieci jednakowo.” „Konieczność zastosowania bosentanu w populacji 0-2 lata dotyczy pojedynczych przypadków w skali kraju. Wczesne zastosowanie leczenia w tej populacji pozwoli na szereg oszczędności związanych z leczeniem powikłań nadciśnienia płucnego, tak więc najpewniej zmniejszy ogólne obciążenie płatnika.”

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, zmiany są zasadne. Zniesienie ograniczenia odnoszącego się do konkretnych postaci TNP jest zgodne z kryteriami wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS i nie powinna mieć dużego wpływu na budżet płatnika. Natomiast zniesienie dolnej granicy wieku teoretycznie powinno poprawić efektywność leczenia, potwierdzi to praktyka kliniczna. Ekspert wskazuje, iż „budżet płatnika może się zwiększyć, ale w moim odczuciu w niewielkim stopniu”.

6.3.8. Zmiana nr 8

Zakres zmiany

Zmiana kryterium wyłączenia dzieci z programu B.31.: umożliwienie objęcia leczeniem dzieci z wrodzoną wadą serca z nadciśnieniem płucnym, u których istnieje możliwość leczenia operacyjnego przez okres oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego.

Skutek zmiany:

Rozszerzenie wskazania o dzieci z wrodzoną wadą serca z nadciśnieniem płucnym oczekujące na wykonanie zabiegu operacyjnego. Nie jest jasny wpływ zmiany na wielkość populacji dzieci kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego, a także średniego czasu ich leczenia w okresie oczekiwania na zabieg. Zmiana ta jest zmianą, która umożliwi stosowanie bosentanu u dzieci z wadą serca, oczekujących na wykonanie zabiegu operacyjnego. W opinii Agencji zmiana ta jest doprecyzowaniem zapisów obowiązującego programu lekowego i nie wymaga oceny merytorycznej.

Usunięcie kryterium „nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia” jest konsekwencją usunięcia ograniczeń w tym zakresie w kryteriach kwalifikacji do terapii u dzieci.

Zgodność z ChPL

Kryteria wykluczenia dzieci z leczenia bosentanem w ramach programu lekowego w punktach 3-8 są zgodne z ChPL i nie wymagają oceny merytorycznej Agencji.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedno wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society (AHA / ATS)* z 2015 roku.

W wytycznych ESC / ERS nie odniesiono się do populacji pediatrycznej z wrodzoną wadą serca z nadciśnieniem płucnym, jednakże wskazano, iż u dzieci z nadciśnieniem płucnym zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny specyficzny dla tętniczego nadciśnienia płucnego, jak u dorosłych **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: C]**. Natomiast w odniesieniu do dorosłych pacjentów z TNP związanym z wadą wrodzoną serca, wytyczne ESC / ERS wskazują, iż leczenie TNP polega głównie na doświadczeniu klinicznym ekspertów, a mniej na formalnych dowodach. Wytyczne zalecają stosowanie bosentanu w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO-FC **[klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych: B]**.

W wytycznych AHA / ATS wskazano, iż w jednym randomizowanym badaniu z próbą kontrolną, obejmującym pacjentów z zespołem Eisenmengera w III klasie WHO-FC, stosowanie bosentanu zmniejszyło naczyniowy opór płucny (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR) i średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. *mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) oraz zwiększyło dystans w teście 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walking distance*, 6MWD) o 53,1 m bez pogorszenia wymiany gazowej. U dzieci, ale nie

u dorosłych, stwierdzono postępujący spadek wydolności fizycznej podczas przedłużonej terapii bosentanem. W wytycznych nie zawarto jednak rekomendacji odnoszących się do stosowania bosentanu w populacji pediatrycznej z wrodzoną wadą serca z nadciśnieniem płucnym.

Opinie ekspertów

Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, Przewodniczący Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, uważa, iż umożliwienie objęcia leczeniem dzieci z wrodzoną wadą serca z nadciśnieniem płucnym, u których istnieje możliwość leczenia operacyjnego przez okres oczekiwania na wykonanie zabiegu operacyjnego, jest zmianą zasadną, z uwagi na „bardzo skomplikowany charakter operacji serca u dzieci i niekiedy wydłużony okres oczekiwania”. Wskazuje, że „leczenie bosentanem u pacjentów z wrodzoną wadą serca udowodniono w badaniach klinicznych. W tej szczególnej sytuacji obniżenie oporów płucnych przed operacją zwiększy skuteczność zabiegu”. Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, iż „poprawa warunków hemodynamicznych przed operacją przekłada się na zmniejszenie powikłań operacji i obniżenie sumarycznych kosztów leczenia”.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, zmiana jest zasadna, gdyż „istnieją udokumentowane doniesienia potwierdzające skuteczność takiej praktyki leczenia” oraz „powinny być lepsze wyniki zabiegów dzieci i łagodniejszy okres pooperacyjny”. Zgodnie z opinią eksperta, „budżet płatnika się zwiększy, ale w stopniu trudnym do przewidzenia”.

6.3.9. Zmiana nr 9

Zakres zmiany:

- Wprowadzenie możliwości stosowania u dzieci bosentanu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP (schematów dwu- i trójlekowych);
- wprowadzenie zapisu pozostawiającego decyzji lekarza kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej;
- Zmiana w zakresie kryteriów leczenia treprostinilem i iloprostem - dodanie zapisów określających kryteria leczenia treprostinilem oraz iloprostem w przypadku dzieci z TNP wymagających zastosowania dwu- lub trójlekowego schematu leczenia - odesłanie do tych samych kryteriów leczenia jak u dorosłych z wyłączeniem kryterium wieku przy kwalifikacji.

Skutek zmiany:

W przypadku dzieci obowiązujące programy dopuszczają stosowanie jedynie monoterapii, schematy dwulekowe oparte na sildenafilu dopuszczone były tylko dla dorosłych. Zmiana rozszerza możliwe do zastosowania leczenie o schematy dwulekowe: BOS+EPO, BOS+ILO, BOS+TRE oraz trójlekowe: SIL+BOS+TRE; SIL+BOS+EPO, SIL+BOS+ILO.

Zgodność z ChPL

W ChPL w pkt 4.1. *Wskazania do stosowania*, nie zawarto ograniczeń dotyczących zastosowania poszczególnych leków do monoterapii, czy konkretnych skojarzeń, rozszerzenie traktowane jest jako mieszczące się w większości przypadków w ramach ChPL. Wyjątek mogą stanowić schematy z ILO ze względu na fakt, że zgodnie z pkt 4.1. leki zawierające substancję czynną iloprost zarejestrowane są do stosowania u dorosłych pacjentów. Epoprostenol i treprostinil, zgodnie z ChPL, nie mają ograniczenia dotyczącego wieku.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1.*) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedno wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society (AHA / ATS)* z 2015 roku.

Wytyczne ESC / ERS w podrozdziale dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci wskazują, że u coraz większej liczby pacjentów stosuje się terapię skojarzoną, chociaż wciąż brakuje dowodów na skuteczność takiego postępowania.

Wytyczne AHA / ATS wskazują, że terapie skojarzone są atrakcyjną opcją leczenia, ponieważ umożliwiają działanie na różne mechanizmy biorące udział w patofizjologii powstawania tętniczego nadciśnienia płucnego i potencjalnie mogą przynieść synergistyczne korzyści, które pozwalają na ciągłą poprawę efektów leczenia w porównaniu do monoterapii. Nie mniej jednak, do tej pory pojawiło się tylko kilka badań dotyczących swoistych terapii złożonych tętniczego nadciśnienia płucnego. Wykazano, że terapia złożona z bosentanu, sildenafilu i iloprostu podawanego wziewnie może zmniejszać odsetek pacjentów, którzy będą wymagać zabiegu przeszczepienia płuc (wyniki te uzyskano w badaniu na pacjentach dorosłych z ciężkim tętnicznym nadciśnieniem płucnym). Do tej pory nie rozstrzygnięto, czy terapia złożona powinna być stosowana od początku leczenia pacjenta, czy jako opcja kolejnych linii leczenia. Potrzeba jest większa ilość badań, aby znaleźć odpowiedź na to pytanie.

Opinie ekspertów

Według opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, wprowadzenie możliwości stosowania u dzieci bosentanu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP jest zasadne i dostosowuje sposób leczenia TNP w Polsce do wytycznych międzynarodowych. W opinii eksperta, „terapia łączona dwu- lub trójlekowa jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii jednolekowej zarówno w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, jakości życia jak i ryzyka pogorszenia klinicznego i hospitalizacji. Świadczą o tym wyniki badań oraz metaanaliz. Z danych przedstawionych przez ośrodek paryski wynika, że zastosowanie terapii potrójnej u pacjentów nowo rozpoznanych w klasie czynnościowej III lub IV daje szansę przeżycia 3 kolejnych lat równą 100%. Podobne dane pochodzą z Japonii, gdzie przedstawiony schemat leczenia skutkuje przeżyciem 15 letnim wynoszącym ok. 80%. Dla porównania w rejestrach europejskich i amerykańskich przeżycie 3 letnie wynosi około 70%.”

Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, iż „zastosowanie terapii trójlekowej oraz terapii dwulekowej może korzystnie wpłynąć na koszty terapii parenteralnymi prostacyklinami poprzez ograniczenie eskalacji dawek lub odsunięcie w czasie konieczności stosowania prostacyklin”.

W odniesieniu do zapisu pozostawiającego do decyzji lekarza kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, uważa, że zmiana jest zasadna i wynika ze stanu pacjenta, tolerancji poszczególnych leków oraz ich indywidualnej skuteczności, a także umożliwi indywidualizację leczenia. Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia wprowadzenie tej zmiany nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

W odniesieniu do zmiany w zakresie kryteriów leczenia treprostynilem i iloprostem, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, uważa, że zmiana jest zasadna. Wskazuje, że „w Polsce w leczeniu dzieci w ramach programów lekowych dostępne są tylko 2 leki: Sildenafil (inhibitor fosfodiesterazy 5) oraz Bosentan (antagonista receptora endotelinowego). Brak rejestracji innych leków w populacji pediatrycznej skutkuje tym, że wyniki leczenia dzieci są znacznie gorsze. Dodatkowo mediana przeżycia nieleczonych dzieci z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym jest znamienne krótsza w porównaniu z pacjentami dorosłymi (0,8 vs 2,8 lat). Szczególnie dotkliwy jest brak dostępności prostanoidów, które u pacjentów z najwyższych klas wydolnościowych WHO mogą wydłużyć przeżycie tych pacjentów i poprawić komfort życia. Wysoka cena tych preparatów sprawia, że są one niedostępne dla najmłodszych pacjentów. Jest to nierzadko powodem dramatycznych sytuacji, gdy pomimo istnienia skutecznych leków nie ma możliwości leczenia nimi ze względu na ich cenę. Pomimo braku rejestracji, światowe i amerykańskie towarzystwa naukowe zalecają stosowanie tych samych leków, którymi są leczeni pacjenci dorośli. Są one zawarte w obowiązujących algorytmach postępowania. Leki te są również rutynowo stosowane w krajach europejskich (Wytyczne ESC, ERC, AEPC).”

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, w odniesieniu do zmiany w zakresie kryteriów leczenia treprostynilem i iloprostem, zmiana jest raczej zasadna i zwiększy budżet płatnika.

Badania**❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil**

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniu 25.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 4: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i treprostynil

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)*</i>
Interwencja	terapia trójlekowa sildenafil+bosentan+treprostynil	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Punkty końcowe prezentowane łącznie dla schematów trójlekowych bez wyodrębnienia terapii trójlekowej sildenafil + bosentan + treprostynil
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne postery badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riocyguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań odnoszących się do stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost ani terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost u dzieci.

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost

Ponieważ wytyczne ESC/ERS 2015 nie odnoszą się konkretnie do możliwości zastosowania terapii trójlekowej w składzie sildenafil, bosentan i iloprost, brak jest także piśmiennictwa, na które się powołują rekomendując stosowanie tej terapii skojarzonej.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójlekowej terapii skojarzonej: sildenafil + bosentan + iloprost w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym była już przedmiotem oceny Agencji (raport nr AOTMiT-OT-434-27/2015), zatem niniejsze opracowanie będzie aktualizacją wcześniejszego raportu, w którym data ostatniego wyszukiwania badań do włączenia to 22.01.2016 r.

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniu 30.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 5: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i iloprost

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH)*
Interwencja	terapia trójlekowa sildenafil+bosentan+iloprost	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Punkty końcowe prezentowane łącznie dla schematów trójlekowych bez wyodrębnienia terapii trójlekowej sildenafil + bosentan + iloprost
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim opublikowane po 22.01.2016 r. (Medline), 2016 r. (Embase) (aktualizacja wcześniejszego raportu) 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne postery badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riocyguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 3). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W wyszukiwaniach stosowano ograniczenia czasowe (do 22.01.2016 r.-30.05.2018 r. w bazie Medline i 2016 r.-30.05.2018 r. w bazie Embase, w bazie The Cochrane Library nie stosowano ograniczeń czasowych ze względu na niewielką liczbę odnalezionych rekordów. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 178 abstraktów. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT ani badania pierwotnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W poprzednim raporcie, zostało opisane badanie *Hoepfer 2005* – badanie dodatkowe, które także nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego raportu, w którym 16% włączonych pacjentów otrzymywało skojarzoną terapię: bosentan + sildenafil + iloprost. Lekiem pierwszego rzutu był bosentan, do którego w razie niespełnienia celów leczenia dodawano leczenie sildenafiliem. W razie nieskuteczności duoterapii dołączano leczenie wziewnym iloprostem. Jeśli taka – trójlekowa - kombinacja nie była skuteczna zamieniano drogę podania iloprostu z inhalacyjnej na ciągły wlew dożylny. W celu osiągnięcia zdefiniowanych celów stosowanie terapii składającej się z dwóch leków było konieczne u 43% pacjentów, a trzech leków w 16%.

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol

Wytyczne *ESC/ERS 2015* zalecając stosowanie terapii trójlekowej sildenafil, bosentan i epoprostenol powołują się na jedno badanie – *Sitbon 2014*. W związku z powyższym do niniejszego opracowania postanowiono włączyć badania odnoszące się do możliwości zastosowania epoprostenolu w terapii trójlekowej u dorosłych i dzieci, które zostały opublikowane po 2014 r. (po prawdopodobnej dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania wytycznych *ESC/ERS 2015*).

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniu 23.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 6: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH)*
Interwencja	terapia trójlekowa sildenafil+bosentan+epoprostenol	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Punkty końcowe prezentowane łącznie dla schematów trójlekowych bez wyodrębnienia terapii trójlekowej sildenafil + bosentan + epoprostenol
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczono opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne postery badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riociguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riociguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 2). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W wyszukiwaniach nie stosowano ograniczeń czasowych. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1622 abstrakty. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT ani badania pierwotnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie ocenę jakościową badania *Sitbon 2014*, na którym oparto rekomendację do stosowania terapii trójlekowej sildenafil, bosentan i epoprostenol u pacjentów z TNP w wytycznych ESC/ERS 2015.

Ocena jakości badań

Sitbon 2014 – badanie obserwacyjne retrospektywne, będące analizą przypadków z 6 lat (2007-2013) leczenia 19 dorosłych pacjentów (zakres wieku: 18-65 lat) z TNP w klasie NYHA III-IV za pomocą terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol podawanego dożylnie.

Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IVC wg wytycznych Agencji tj. „inne badanie grupy pacjentów”.

6.3.10. Zmiana nr 10

Zakres zmian

Wskazanie sposobu dawkowania bosentanu stosowanego w ramach terapii skojarzonych (dawkowanie zgodne z ChPL).

Skutki zmian

Zmiana związana z wprowadzeniem możliwości stosowania u dorosłych bosentanu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP. Możliwe do stosowania schematy dwulekowe: BOS+EPO, BOS+ILO, BOS+TRE oraz trójlekowe: SIL+BOS+TRE; SIL+BOS+EPO, SIL+BOS+ILO.

Zgodność z ChPL

Ze względu na fakt, iż wskazania do dawkowania zaprezentowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych nie ograniczają zastosowania poszczególnych leków do monoterapii, czy konkretnych skojarzeń, rozszerzenie traktowane jest jako mieszczące się w ramach ChPL (tj. on-label).

6.3.11. Zmiana nr 11

Zakres zmiany:

Zmiana w zakresie dawkowania iloprostu u dorosłych na zgodny z ChPL, a tym samym zniesienie dla terapii dwulekowej SIL+ILO ograniczenia maksymalnej liczby inhalacji iloprostu na dobę wynoszącej obecnie 8.

Skutki zmian

Zgodnie z ChPL, dawkę przeznaczoną na jedną inhalację należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta, tym samym, po zmianie część pacjentów będzie mogła stosować do 9 dawek leku na dobę.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC / ERS) z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W wytycznych ESC / ERS nie wskazano rekomendowanego dawkowania iloprostu, jednakże w zawartym opisie substancji czynnej iloprost, odwołano się do wyników badania RCT, w którym iloprost podawany był 6-9 razy dziennie.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, ww. zmiana „jest zasadna, ponieważ opiera się na wynikach badań klinicznych i zapisach charakterystyki produktu leczniczego”. „Zmiana pozwala na dostosowanie dawkowania do indywidualnych potrzeb pacjenta. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na mniejszą liczbę inhalacji możliwe jest zwiększenie skuteczności leczenia przez zwiększenie liczby inhalacji.” Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, iż w badaniach klinicznych iloprost był stosowany w inhalacjach 6-9 razy na dobę.

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, wprowadzenie tej zmiany „nie zwiększy (a być może zmniejszy) koszty leczenia, ponieważ może opóźnić wdrożenie droższych prostacyklin parenteralnych lub terapii złożonych trójlekowych”.

Także w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana ta jest zasadna, ponieważ opiera się na wynikach badań klinicznych i zapisach charakterystyki produktu leczniczego i pozwala na dostosowanie dawki do potrzeb pacjenta. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela wskazuje, iż zmiana ta „nie powinna zwiększyć kosztów leczenia, gdyż może opóźnić włączenie droższych parenteralnych prostanoidów”.

6.3.12. Zmiana nr 12

Zakres zmian

- Zmiana w zakresie dawkowania leków u dorosłych - treprostynilu ze zgodnego z ChPL na dostosowany przez lekarza indywidualnie z ewentualnym zwiększeniem dawkowania wynikającym z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych, zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, EAPC.
- Zamiana nazwy handlowej (Remodulin) na nazwę substancji czynnej (treprostynil) w punkcie dotyczącym leku stosowanego u pacjentów z pompą wszczepialną – jest to zmiana techniczna i nie podlega ocenie Agencji.

Skutki zmian

Zgodnie z sugestią KK, zmiana zapisu skutkuje potencjalną możliwością częstszego podawania TRE, celem eskalacji dawki niż tryb cotygodniowy, wynikający z ChPL.

Zgodność z ChPL

Zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zalecana początkowa dawka infuzji treprostynilu wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna być zmniejszona do 0,625 ng/kg mc./min.

Dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.

Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i która jest dobrze tolerowana przez pacjenta.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedne wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC / ERS) z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W wytycznych ESC / ERS wskazano, iż efekty działania treprostynilu w TNP zbadano w ramach RCT i wykazano poprawę w zakresie wydolności fizycznej, hemodynamiki i objawów. Największą poprawę tolerancji wysiłku uzyskano u chorych z większym jej wyjściowym upośledzeniem oraz u pacjentów, którzy tolerowali dawkę z najwyższego kwartyła (> 13,8 ng/kg/min).

W wytycznych wskazano również, że leczenie treprostynilem podawanym podskórnie rozpoczyna się od dawki 1–2 ng/kg/min, którą zwiększa się w zależności od nasilenia działań niepożądanych (ból w miejscu podawania, zaczerwienienie skóry, bóle głowy). Optymalna dawka jest różna u poszczególnych chorych, u większości waha się od 20 do 80 ng/kg/min.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana w zakresie dawkowania treprostynilu u dorosłych jest zasadna. Ekspert wskazuje, iż „odpowiedź na leczenie jak i tolerancja prostanoidów podawanych parenteralnie jest zmienna osobniczo. Zarówno dawka początkowa jak i tempo jej eskalacji będą zależały od wyjściowego stanu pacjenta oraz cech indywidualnych. Pacjenci w zaawansowanym stadium choroby nie mogą oczekiwać tygodnia na zwiększenie dawki leku z uwagi na progresję choroby. Taki sposób zwiększania dawki skutkuje też długim czasem kosztownej hospitalizacji. W charakterystyce produktu leczniczego podane są ogólne schematy przedstawiające uśredniony sposób dawkowania stanowiący punkt odniesienia dla lekarzy leczących. Często jednak nie przystaje on do indywidualnej sytuacji pacjenta. W związku z tym pacjenci o wolniejszym postępie choroby lub źle tolerujący leczenie lub stosujący terapię wielolekową często będą pozostawieni na niższych dawkach niż przewidziane w charakterystyce produktu leczniczego, podczas gdy pacjenci charakteryzujący się agresywnym postępowaniem choroby będą potrzebowali większych dawek.” Ponadto, wprowadzenie tej zmiany zwiększy skuteczność terapii.

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, „uwolnienie zapisu dotyczącego dawkowania prostacyklin nie powinno mieć wpływu na koszty leczenia. Możliwe, że ogólne koszty leczenia będą nawet mniejsze, np. z uwagi na krótszy czas osiągania dawek docelowych w czasie hospitalizacji. Zwiększanie dawki uwarunkowane jest złym stanem chorego i ma na celu poprawę rokowania w tym zmniejszenie powikłań nadciśnienia płucnego wymagających kosztownego leczenia szpitalnego.”

Również Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela wskazuje na zasadność tej zmiany, która przyczyni się do zwiększenia skuteczności terapii. Pani Prof. wskazuje także, iż „ChPL zakładał bardzo wolną eskalację treprostinilu. W większości badań naukowych eskalacja dawki była znacznie szybsza. Poza tym wiele badań pokazuje, że szybsze osiągnięcie działającej dawki jest związane z lepszym rokowaniem. Znany i dobrze udokumentowany jest fakt, iż osiągnięcie celów terapeutycznych związane jest ze zmniejszeniem śmiertelności”. W opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli „koszty nie powinny się zwiększyć, bo i tak będzie się dochodzić do takich samych dawek tylko w krótszym czasie, co zwiększy skuteczność leczenia i skróci czas do poprawy klinicznej”.

Badanie

❖ Wyniki dotyczące oceny zmiany w zakresie dawkowania treprostinilu stosowanego w monoterapii u dorosłych z TNP

Zgodnie z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających treprostinil refundowanych w ramach programów lekowych leczenia TNP:

- zalecana początkowa dawka infuzji wynosi 1,25 ng/kg/min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana powinna być zmniejszona do 0,625 ng/kg/min;
- dawkę infuzji należy zwiększać, pod nadzorem lekarza, w przyrostach 1,25 ng/kg/min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie w przyrostach 2,5 ng/kg/min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie pod nadzorem lekarza, w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, po której objawy choroby się zmniejszają i która jest dobrze tolerowana przez pacjenta.

Oceniana zmiana w programie lekowym zmiany nr B.31: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) dotycząca możliwości częstszego podawania treprostinilu w zależności od stanu pacjenta, odpowiedzi na leczenie, tolerancji leczenia oraz dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, EAPC, jest zmianą dotyczącą pozarejestryjnego (*off-label*) użycia leku.

Niniejsze opracowanie zostało ukierunkowane na odnalezienie badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii treprostinilem w leczeniu TNP u dorosłych, u których byłaby możliwość częstszego podawania treprostinilu, niż jest to określone w ChPL.

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych, randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do zmiany w zakresie dawkowania treprostinilu stosowanego w monoterapii u dorosłych z TNP z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (wskazanie pozarejestryjne, *off-label*) przeszukano bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library w dniu 23.05.2018 r.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 7: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania treprostinilu w monoterapii u dorosłych z TNP

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli z tętnicznym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH))*
Interwencja	treprostinil	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badań	•przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne	•wykluczano opisy przypadków i serii przypadków

Inne kryteria	• badania w jęz. polskim i angielskim	• abstrakty konferencyjne • postery • badania, dla których nie były dostępne abstrakty
----------------------	---------------------------------------	--

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riociguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

W wyszukiwaniach założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, spełniającego kryteria włączenia, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z aktualizacją wyszukiwania badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym. W celu jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 4).

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1103 abstrakty. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

- *Skoro-Sajer 2018* – celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa podawanego podskórnie treprostynilu, u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wadami wrodzonymi serca;
- *Grunig 2016* – celem badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i efektów klinicznych schematu z szybkim zwiększaniem dawki podawanego podskórnie treprostynilu przy zastosowaniu proaktywnego leczenia bólu w miejscu infuzji;
- *El-Kersh 2016* – badanie dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji na leczenie treprostynilem pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przy zastosowaniu zwiększanej dawki treprostynilu w infuzji dożylniej.

Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do niniejszego opracowania, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zwiększonej dawki treprostynilu, u dorosłych z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Skoro-Sajer 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano wsparcie finansowe pochodzące z grantów, ze źródeł komercyjnych lub organizacji	- wieloośrodkowe - obserwacyjne - typ hipotezy: b.d., - okres obserwacji: 12 miesięcy - interwencje: leczenie treprostynilem w infuzji podskórnej: ▪ dawka początkowa treprostynilu 2 ng/kg/min ▪ zwiększanie dawki treprostynilu w przyrostach 2,5 ng/kg/min do maksymalnej dawki, która jest tolerowana, 2 razy w tygodniu przez okres 16 tygodni.	<u>Kryteria włączenia:</u> dorośli pacjenci z objawami klinicznymi TNP <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d. <u>Liczba pacjentów:</u> 32 osoby	▪ test 6-minutowego marszu 6 min (ang. <i>walk distance</i> , 6-MWD) ▪ ocena klasy czynnościowej według WHO ▪ oznaczenie BNP (ang. <i>brain natriuretic peptide</i> , BNP) ▪ badanie hemodynamiczne ▪ zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Grunig 2016</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>United Therapeutics Limited</i></p>	<p>- wieloośrodkowe</p> <p>- otwarte</p> <p>- typ hipotezy: b.d.,</p> <p>- okres obserwacji: 16 tygodni</p> <p>- interwencje:</p> <p>leczenie treprostinilem w infuzji podskórnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dawka początkowa treprostinilu 2 ng/kg/min przez minimum 72 godziny ▪ zwiększana dawka w przyrostach około 1–2 ng/kg/min co 12 godzin ▪ po wypisaniu pacjenta ze szpitala zwiększanie dawki treprostinilu w przyrostach 1–2 ng/kg/min co 24 godziny ▪ po osiągnięciu dawki 20 ng/kg/min, zwiększanie dawki w przyrostach 4 ng/kg/ min. co 24 godz., w zależności od tolerancji. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek minimum 18 lat ▪ masa ciała co najmniej 40 kg i wskaźnik masy ciała mniejszy niż 40 kg/m² ▪ stosowanie skutecznych form antykoncepcji ▪ zdiagnozowane idiopatyczne lub dziedziczne PAH ▪ 6MWD co najmniej 150 m i nie więcej niż 550 m ▪ wcześniejsze leczenie inhibitorem PDE-5 i/lub ERA przez co najmniej 60 dni ▪ cewnikowanie prawego serca przeprowadzone w ciągu 8 tygodni przed lub w okresie badań przesiewowych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża lub laktacja ▪ stosowanie epoprostenolu, treprostinilu, iloprostu, lub beraprostu w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym ▪ wcześniejsza nietolerancja lub znaczny brak skuteczności w leczeniu prostacyklinami lub analogami prostacykliny ▪ choroby związana z nadciśnieniem płucnym lub septostomią przedsionkową (ang. atrial septostomy) ▪ klasa czynnościowa IV według WHO <p><u>Liczba pacjentów:</u> 39 osób</p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane ▪ objawy czynności życiowych (ang. <i>vital signs</i>) ▪ nasilenie objawów PAH ▪ badanie fizykalne <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ test 6-minutowego marszu 6 min (ang. <i>walk distance</i>, 6-MWD) ▪ oznaczenie BNP (ang. <i>brain natriuretic peptide</i>, BNP) ▪ ocena klasy czynnościowej według WHO ▪ pomiar wychylenia skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej (ang. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>, TAPSE) ▪ cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterisation</i>, RHC)
<p><i>El-Kersh 2016</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>brak konfliktu interesów</i></p>	<p>- jednośrodkowe</p> <p>- retrospektywne</p> <p>- typ hipotezy: b.d.,</p> <p>- okres obserwacji: 2,5 roku</p> <p>- interwencje:</p> <p>Grupa A: rozpoczęcie leczenia treprostinilem w infuzji dożylniej</p> <p>Grupa B: zmiana sposobu podawania treprostinilu z postaci podskórnej na dożylną</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dawka początkowa treprostinilu 2 ng/kg/min ▪ dawkę zwiększano w przyrostach 1 ng/kg/min co 6 do 8 godzin, do docelowej dawki 20 ng/kg/min. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>dorośli pacjenci z TNP</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 16 osób</p> <p>Grupa A: 13 osób</p> <p>Grupa B: 3 osoby</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ parametry hemodynamiczne, ▪ dawka treprostinilu ▪ oznaczenie BNP ▪ działania niepożądane

Ocena jakości badań

Skoro-Sajer 2018 – badanie obserwacyjne retrospektywne, obejmujące 32 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z wadami wrodzonymi serca, leczonych treprostinilem w infuzji podskórnej. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIID wg wytycznych Agencji tj. „Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną”. W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

Grunig 2016 – badanie prospektywne, obejmujące 39 pacjentów z idiopatycznym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym było leczonych treprostinilem w infuzji podskórnej. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIIB wg wytycznych Agencji tj. „Poprawnie zaprojektowane prospektywne

badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną”. W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

El-Kersh 2016 – badanie retrospektywne, obejmujące 16 pacjentów, wśród których 13 osób nie było wcześniej leczonych treprostinilem, natomiast 3 pacjentów było leczonych treprostinilem i nastąpiła zmiana sposobu podawania treprostinilu z postaci podskórnej na dożylną. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIID wg wytycznych Agencji tj. „Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną”. W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 7/8 gwiazdek.

Wybrane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

➤ Badanie Skoro-Sajer 2018

Skuteczność

Wśród 32 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z wadami wrodzonymi serca było: 7 pacjentów było z zespołem Eisenmengera z wadą zastawki trójdzielnej (ang. *Eisenmenger syndrome with pre-tricuspid defect*), 15 pacjentów z zespołem Eisenmengera z wadą zastawki trójdzielnej (ang. *Eisenmenger syndrome with post-tricuspid defect*), 1 pacjent z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z dominującymi przeciekami systemowo-płucnymi (ang. *PAH with systemic-to-pulmonary shunts*), 2 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w przypadku małych wykrytych ubytków (ang. *PAH with small defects*) oraz 7 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym po operacjach korekcyjnych serca (ang. *PAH after defect correction*). Średni wiek pacjentów wynosił 40 ± 10 lat.

Początkowa dawka treprostinilu wynosiła 2 ng/kg/min, a następnie zwiększano dawkę 2 razy w tygodniu w przyrostach 2,5 ng/kg/min. Po 6 miesiącach obserwacji, dawka treprostinilu wynosiła $17,3 \pm 7,7$ ng/kg/min, a po 12 miesiącach $30,6 \pm 11,4$ ng/kg/min. Średni wzrost 6-MWD po 6 miesiącach leczenia treprostinilem wyniósł 58,7 m (19,7; 97,7) ($p < 0,001$), natomiast po 12 miesiącach leczenia 113,9 m (76,0; 151,8), ($p < 0,001$).

Stan kliniczny pacjentów oceniany wg skali WHO uległ istotnej statystycznie poprawie względem początku leczenia. W 6 miesiącu terapii treprostinilem, w klasie czynnościowej II według WHO było 18,8% pacjentów, w III 75% pacjentów i w IV 6,3% pacjentów (istotna statystycznie poprawa względem początku terapii, $p < 0,001$), natomiast w 12 miesiącu terapii 56% pacjentów było w klasie czynnościowej II i 44% w III według WHO (istotna statystycznie poprawa względem początku terapii, $p = 0,001$).

Poziom BNP w osoczu po 12 miesiącach terapii treprostinilem istotnie statystycznie zmniejszył się z 1259 (375; 2368) pg/mL do 380 (144; 1468) pg/mL względem początku terapii ($p = 0,026$).

Leczenie treprostinilem wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem średniego ciśnienia w tętnicach płucnych względem początku terapii ($p = 0,015$), istotnym statystycznie zwiększeniem pojemności minutowej względem wartości wyjściowej ($p = 0,001$) i istotnym statystycznie zmniejszeniem naczyniowego oporu płucnego (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR) ($p < 0,01$).

Bezpieczeństwo

Nie wystąpiły żadne poważne powikłania (ang. *serious complications*) związane z podawaniem treprostinilu podskórnie. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi był: u 31 pacjentów (97%) rumień w miejscu infuzji we wszystkich przypadkach i ból w miejscu infuzji, u 6 pacjentów (19%) miejscowy krwiak. Występujące efekty uboczne terapii miały charakter lekki i przejściowy. U 2 pacjentów (6%) wystąpił ropień w miejscu wlewu wymagający nacięcia chirurgicznego i leczenia antybiotykami doustnymi, 7 pacjentów miało biegunkę, 6 pacjentów ból szczęki, 2 pacjentów miało uderzenia gorąca. Nie odnotowano i nie obserwowano krwawienia ani zdarzeń zakrzepowych. Jeden z pacjentów zaprzestał leczenia po 8 miesiącach leczenia z powodu bólu w miejscu infuzji.

Pięciu pacjentów (38 ± 11 lat) zmarło w okresie obserwacji między 6 a 12 miesiącem obserwacji z powodu niewydolności prawej komory serca. Na początku badania, trzech pacjentów miało klasę czynnościową IV według WHO. Przed śmiercią nie doszło do poprawy w 6 MWD (średnia zmiana wyniosła 22,3 m) przy dawce treprostinilu $13,1 \pm 3,8$ ng/kg/min. U żadnego ze zmarłych pacjentów nie zaobserwowano poprawy odnośnie klasy czynnościowej WHO po 6 miesiącach terapii.

➤ Badanie Grunig 2016

Skuteczność

W badaniu 39 pacjentów z idiopatycznym lub dziedzicznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym było leczonych treprostinilem w infuzji podskórnej.

Dawka początkowa treprostinilu wynosiła 2 ng/kg/min przez minimum 72 godziny, a następnie dawka była zwiększana, w przyrostach około 1–2 ng/kg/min co 12 godzin, w zależności od tolerancji na leczenie. Po wypisaniu pacjenta ze szpitala, zwiększano dawkę treprostinilu w przyrostach 1-2 ng/kg/min co 24 godziny. Po osiągnięciu dawki 20 ng/kg/min, zwiększanie dawki może odbywać się w przyrostach 4 ng/kg/min co 24 godz., w zależności od tolerancji na leczenie. Celem było osiągnięcie docelowej dawki 10 ng/kg/min do końca 1 tygodnia leczenia, 20 ng/kg/min do końca 4 tygodnia leczenia, 30 ng/kg/min do końca 16 tygodnia leczenia oraz określenie odpowiedzi na leczenie poprzez osiągnięcie 1 lub więcej poniższych celów terapeutycznych:

- klasa czynnościowa II według WHO
- test 6-minutowego marszu 6MWD powyżej 400 m
- pomiar wychylenia skurczowego pierścienia zastawki trójdzielnej (ang. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE) powyżej 2 cm.

Spśród 39 pacjentów, 7 osób (18%) przerwało badanie przed zakończeniem okresu obserwacji: 3 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (ból w miejscu wlewu, biegunka i nudności), 2 pacjentów wycofało zgodę, 1 pacjent z powodu pogorszenia stanu klinicznego, 1 pacjent z powodu pogorszenia stanu do klasy czynnościowej IV).

Wyniki testu 6MWD były istotnie statystycznie wyższe w stosunku do wartości początkowej. Mediana 6MWD w stosunku do wartości wyjściowej w 12 tygodniu wynosiła 14,0 m ($p = 0,0409$), a w 16 tygodniu 11,5 m ($p = 0,0086$). Poprawę zdolności wysiłkowej zaobserwowano u 32 osób (82%), które tolerowały szybkie zwiększanie dawki treprostinilu w infuzji podskórnej w dawce 30 ng/kg/min w 16 tygodniu leczenia. Docelową dawkę wynoszącą co najmniej 30 ng/kg/min podawano 25 z 32 (78%) pacjentów w 16 tygodniu badania. Mediana dawki treprostinilu wynosiła 35,7 ng/kg/min w 16 tygodniu.

Tabela 8: Test 6MWD i dawki treprostinilu w badaniu Grunig 2016

Punkt końcowy	4 tydzień (n=36)	8 tydzień (n=33)	12 tydzień (n=30)	16 tydzień (n=30)
mediana dawki, ng/kg/min	17,2	26,8	32,6	35,7
mediana 6MWD, m	10	9	14	11,5
wartość p	0,0113	0,2368	0,0409	0,0086

Mediana poziomu NT pro-BNP w stosunku do wartości wyjściowej w osoczu wynosiła -182 pg/ml ($p=0,0081$). U 8 (25%) pacjentów nastąpiła poprawa klasy czynnościowej według WHO w porównaniu do wartości wyjściowej w 16 tygodniu. U 2 pacjentów (6,3%) nastąpiło pogorszenie klasy czynnościowej z II na III oraz z III na IV.

Mediana wskaźnika sercowego (ang. *cardiac index*) wynosiła 0,3 l/min /m² ($p < 0,0001$) i PAPm -4,0 mm Hg. Mediana TAPSE uległa zmianie z 0,1 cm/sec na początku badania na -0,3 m/sec w 16 tygodniu badania. Wyniki mogą świadczyć o ogólnej poprawie w zakresie hemodynamiki sercowo-płucnej.

Spśród 39 pacjentów 20 (51%) osiągnęło co najmniej jeden z góry ustalony cel leczenia treprostinilem, przy zastosowaniu zwiększania dawkowania.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów, a liczba zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych wynosiła 374. Wszyscy badani doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a najczęściej był to ból w miejscu infuzji występujący u 38 pacjentów (97%), który wiązał się z przerwaniem leczenia u 3 (8%) pacjentów. Ogólnie zdarzenia niepożądane były dobrze tolerowane. Zgłoszono 27 ciężkie zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE) wśród

11 pacjentów (28%). U 7 pacjentów (18%) wystąpiło 13 poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem treprostinilu. Biegunka, nudności i ból w miejscu wlewu wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta.

➤ Badanie EI-Kersh 2016

W badaniu uczestniczyło 16 pacjentów, wśród których 13 osób nie było wcześniej leczonych treprostinilem (8 osób z idiopatycznym TNP, 2 osoby z TNP związane z zakażeniem HIV, 2 osoby PAH z wadami wrodzonymi serca i 1 osoba z TNP związanego z chorobą tkanki łącznej), 3 pacjentów było leczonych treprostinilem w postaci podskórnej i nastąpiła zmiana sposobu podawania na postać dożylną z powodu konieczności zwiększania dawki leku (2 osoby z idiopatycznym TNP, 1 pacjent z TNP z wadami wrodzonymi serca). W grupie osób nieleczonych wcześniej treprostinilem, wszyscy znajdowali się w IV klasie czynnościowej według NYHA, natomiast w grupie pacjentów wcześniej leczonych treprostinilem w III klasie czynnościowej według NYHA.

W grupie osób nieleczonych wcześniej treprostinilem, początkowa dawka wynosiła 2 ng/kg/ min i zwiększano ją w przyrostach 1 ng/kg/min co 6 do 8 godzin, w zależności tolerancji odnośnie działań niepożądanych. Mediana maksymalnej dawki wynosiła 20 ng/kg/min. Mediana okresu zwiększania dawki wynosiła 6 dni.

W grupie 3 pacjentów, u których nastąpiła zmiana podawania treprostinilu z postaci podskórnej na dożylną, zwiększano dawkę w przyrostach 1 ng/kg/min co 6 do 8 godzin, w zależności tolerancji odnośnie działań niepożądanych. Mediana maksymalnej dawki wynosiła 20 ng/kg/min. Mediana okresu zwiększania dawki wynosiła 8,5 dni.

Mediana BNP 812 pg / ml była istotnie statystycznie niższa niż mediana na początku badania 3580 pg/ml ($p=0,0022$).

Bezpieczeństwo

Efektami ubocznymi (ang. *side effects*) leczenia treprostinilem były nudności, wymioty, biegunka i ból głowy. Nie odnotowano znaczących niekorzystnych zdarzeń hemodynamicznych.

6.3.13. Zmiana nr 13

Zakres zmiany

Określenie dawkowania dla leczenia bosentanem dzieci o masie ciała równej lub mniejsza niż 20 kg, dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 2 mg/kg m.c., podawana dwa razy na dobę.

Skutki zmiany:

Zapisy obowiązującego programu sugerują, że obecnie u dzieci o masie ciała równej lub mniejsza niż 20 kg dopuszczane było stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej BOS 2 mg/kg m.c. podawane dwa razy na dobę, z możliwością zwiększenia tej dawki. Zmiana jednoznacznie określa dawkę dla tej grupy dzieci bez możliwości jej zwiększania. Dotychczasowy zapis w programie był kopią informacji o dawkowaniu z ChPL jednego z refundowanych leków, w których substancją czynną jest bosentan.

Zgodność w ChPL

Porównanie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla substancji czynnej bosentan, dla leków aktualnie znajdujących się na Obwieszczeniu MZ wykazało, że zapisy dotyczące dawkowania u dzieci poniżej 20 kg nie są spójne między sobą w tym zakresie. Dla części można byłoby uznać, że zmiana mieści się w zakresie ChPL, w innych jest off-label:

- w ChPL Bopaho wskazano, że: „zalecana dawka początkowa i podtrzymująca stosowana u dzieci z TNP w wieku 1 roku i starszych wynosi 2 mg/kg mc., rano i wieczorem. U noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (PPHN), nie wykazano korzyści z włączenia bosentanu do standardowego leczenia. Brak zaleceń dotyczących dawkowania (...). Nie należy stosować produktu leczniczego Bopaho u dzieci o masie ciała poniżej 31 kg, należy zastosować wówczas alternatywny produkt leczniczy zawierający bosentan”,

- w ChPL Bosentan Sandoz wskazano, że „nie ustalono w dobrze kontrolowanych badaniach optymalnej dawki podtrzymującej dla dzieci w wieku co najmniej 2 lat (...) Doświadczenie kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone”,
- w ChPL Stayveer wskazano, że „Na podstawie danych farmakokinetycznych zalecana dawka początkowa i podtrzymująca stosowana u dzieci z TNP w wieku 1 roku i starszych wynosi 2 mg/kg mc. rano i wieczorem. U noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (PPHN) nie wykazano korzyści z włączenia bosentanu do standardowego leczenia. Brak zaleceń dotyczących dawkowania”.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS) z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedno wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie American Heart Association / American Thoracic Society (AHA / ATS) z 2015 roku.

Wytyczne AHA / ATS wymieniają substancje możliwe do stosowania w populacji pediatrycznej. Wśród nich wymienia się m.in. bosentan. Zalecenia podają, że w przypadku osób ważących < 10 kg, dawka podtrzymująca leku wynosi 2 mg/ kg m.c. dwa razy dziennie, natomiast w przypadku pacjentów ważących 10-20 kg, dawka podtrzymująca wynosi 31,25 mg dwa razy dziennie. Wytyczne podają, że dawka początkowa przy leczeniu bosentanem powinna wynosić połowę dawki podtrzymującej [klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: B – dane te dotyczą skuteczności stosowania bosentanu u pacjentów z zespołem Eisenmengera].

Wytyczne ESC / ERA nie odnoszą się do zalecanego dawkowania bosentanu u pacjentów ważących poniżej 20 kg.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana jest zasadna, wskazując, że „zmiana wprost definiuje zalecaną dawkę bosentanu u dzieci z masą ciała < 20 kg zgodnie z aktualną wiedzą medyczną”. Ekspert wskazuje, iż „dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży wskazują, że stężenie bosentanu w osoczu u dzieci z TNP w wieku od 1 roku do 15 lat było zwykle mniejsze niż u pacjentów dorosłych i nie wzrastało po zwiększeniu dawki bosentanu do poziomu powyżej 2 mg/kg masy ciała ani po zwiększeniu częstości podawania z dwóch razy na dobę do trzech razy na dobę. Zwiększenie dawki lub częstości podawania najprawdopodobniej nie przyniesie dodatkowych korzyści klinicznych. Wobec powyższego zalecana dawka początkowa i podtrzymująca stosowana u dzieci z TNP z masą ciała poniżej lub równą 20 kg wynosi 2 mg/kg mc. rano i wieczorem.”

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia” zmiana może zmniejszyć obciążenie budżetu, ponieważ wskazuje, że stosowanie wyższych dawek bosentanu u dzieci z masą ciała <20 kg nie jest zasadne”.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, zmiana jest raczej zasadna i raczej pozytywnie wpłynie na skuteczność leczenia, natomiast prawdopodobnie zwiększy budżet płatnika.

Badania

- ❖ **Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa bosentanu stosowanego u dzieci o masie ciała równej lub mniejszej niż 20 kg**

Wytyczne ESC/ERS 2015 w dziale dot. terapii nadciśnienia płucnego u dzieci w zaleceniach odnośnie do stosowania bosentanu powołują się na 3 publikacje – *Beghetti 2009*, *Rosenzweig 2005* i *Barst 2003*.

Poniżej przedstawiono dawkowanie bosentanu w populacji pediatrycznej w ww. badaniach.

Tabela 9: Dawkowanie bosentanu u dzieci w badaniach uwzględnionych w wytycznych ESC/ERS 2015

Badanie	Masa ciała dzieci biorących udział w badaniu	Dawkowanie
Beghetti 2009	<30 kg	2 mg/kg 2 x dz. przez 4 tyg., następnie dawka podtrzymująca 4 mg/kg 2 x dz.
	>30 kg	nd*
Rosenzweig 2005	<10 kg	15,6 mg 2 x dz. (3 dzieci)
	10-20 kg	31,25 mg 2 x dz.
	21-40	nd*
	>40 kg	nd*
Barst 2003	10-20 kg, średnia (zakres)	1,9 (1,5-2,2) mg/kg – pierwsza dawka (1 dzień) 1,9 (1,5-2,2) mg/kg 1 x dz. – dawka druga (2 dzień), kontynuowana przez 4 tyg. 1,9 (1,5-2,2) mg/kg 2 x dz. – dawka docelowa, od 5 tyg.
	21-40	nd*
	>40 kg	nd*

*nd, nie dotyczy (nie jest przedmiotem oceny)

Doprecyzowanie dawkowania bosentanu w programie lekowym polegające na uwzględnieniu dawkowania na poziomie 2 mg/kg m.c. 2 x dz. u dzieci z m.c. ≤20 kg jest zgodne z badaniami, na które powołują się wytyczne ESC/ERS 2015 (w badaniu Barst 2003 dawką docelową bosentanu u dzieci z m.c. 10-20 kg była 1,9 mg/kg m.c. 2 x dziennie).

W celu odnalezienia badań odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania bosentanu u dzieci z masą ciała ≤20 kg (w tym w nieujętej w badaniach wymienionych w wytycznych populacji dzieci z m.c.<10 kg), przeprowadzono wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych w dniu 30.05.2018 r. w bazach informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 10: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania bosentanu u dzieci o m.c. ≤20 kg

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o m.c.≤20 kg.	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH))*
Interwencja	bosentan w dawce 2 mg/kg m.c. 2 x dz.	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badań	•przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne	•wykluczono opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	•badania w jęz. polskim i angielskim	•abstrakty konferencyjne •postery •badania, dla których nie były dostępne abstrakty

CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riociguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 5). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W strategiach wyszukiwania nie stosowano ograniczeń czasowych. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

W przypadku odnalezienia wielu badań pierwotnych, z uwagi na ograniczone możliwości czasowe, zdecydowano, że zostaną opisane badania z najwyższym stopniem referencyjności (badania eksperymentalne przed badaniami obserwacyjnymi).

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 501 abstraktów, z czego do niniejszego opracowania kryteria kwalifikacji spełniły 2 badania:

- *Steinhorn 2016* – wieloośrodkowe badanie kontrolowane placebo z randomizacją, dotyczące oceny skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki bosentanu dodanego do tlenu azotu w inhalacji u noworodków z przetrwałym tętnicznym nadciśnieniem płucnym,
- *Hislop 2011* – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące 5-letnich wyników stosowania bosentanu w monoterapii u dzieci z TNP. Ze względu na ograniczenia czasowe, zdecydowano o wykluczeniu tego badania z niniejszego opracowania. Badanie to nie zostało także wymienione w wytycznych ESC/ERS 2015.

Ponadto w niniejszym opracowaniu przedstawiono ocenę jakościową badań Beghetti 2009, Rosenzweig 2005 i Barst 2003., na których oparto rekomendację do stosowania bosentanu u dzieci w wytycznych ESC/ERS 2015.

Ocena jakości badań

Steinhorn 2016 – analitycy Agencji ocenili to badanie na 3/5 pkt. w skali JADAD (po 1 pkt. odjęto za brak opisu randomizacji i zaślepienia badania).

Beghetti 2009 – badanie eksperymentalne open-label, bez grupy kontrolnej dotyczące oceny farmakokinetyki i profilu klinicznego bosentanu w populacji pediatrycznej z TNP. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IID wg wytycznych Agencji tj. „badanie jednoramienne”. W skali NICE dot. oceny jakości badań jednoramiennych badanie to uzyskało 6/8 pkt (patrz tabela poniżej).

Rosenzweig 2005 - badanie obserwacyjne kohortowe dotyczące oceny skuteczności długoterminowej terapii bosentanem (i ewentualnie prostanoidami) u dzieci z TNP. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIID wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną. W skali NOS badanie to zostało ocenione na 7/8 gwiazdek.

Barst 2003 – badanie eksperymentalne open-label, bez grupy kontrolnej dotyczące oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa bosentanu stosowanego w dawkach pojedynczych i wielokrotnych w populacji pediatrycznej z TNP, stratyfikowanej ze względu na stosowanie epoprostenolu i masę ciała. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IID wg wytycznych Agencji tj. „badanie jednoramienne”. W skali NICE dot. oceny jakości badań jednoramiennych badanie to uzyskało 7/8 pkt (patrz tabela poniżej).

Tabela 8. Ocena jakości badań włączonych do opracowania zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	<i>Barst 2003</i>	<i>Beghetti 2009</i>
	Odpowiedź (punkty)	Odpowiedź (punkty)
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	Tak (1 pkt.)	Tak (1 pkt.)
Czy hipoteza / założenia / cel badania zostały jasno opisane?	Tak (1 pkt.)	Tak (1 pkt.)
Czy kryteria włączenia / wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	Tak (1 pkt.)	Tak (1 pkt.)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	Tak (1 pkt.)	Tak (1 pkt.)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	Tak (1 pkt.)	Tak (1 pkt.)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	Nie (0 pkt.)	Nie (0 pkt.)
Czy główne rezultaty / wyniki badania zostały jasno opisane?	Tak (1 pkt.)	Tak (1 pkt.)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	Tak (1 pkt.)	Nie (0 pkt.)
Ocena sumaryczna (ilość punktów na 8 maksymalnych do zdobycia)	7 pkt.	6 pkt.

Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania *Steinhorn 2016* włączonego do niniejszego opracowania, dotyczącego oceny bezpieczeństwa stosowania bosentanu u dzieci z masą ciała ≤ 20 kg z TNP.

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja i interwencje
<i>Steinhorn 2016</i> Badanie FUTURE-4 <u>Źródło finansowania:</u> Actelion Pharmaceutical Ltd.	- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - typ hipotezy: <i>superiority</i> , - okres obserwacji: 12 mies. (faza przedłużona) - interwencje Grupa A: iNO+BOS 2 mg/kg m.c. Grupa B: iNO+ PLC	<u>Kryteria włączenia:</u> - noworodki urodzone w >34 tyg. ciąży, - w wieku <7 dni życia, - z przetrwałym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PPHN) lub chorobą mięszu płuc związaną z PPH <u>Kryteria wykluczenia:</u> - obecność dużych wrodzonych anomalii (np. wrodzona przepuklina przeponowa), - znacząca odma opłucnowa, - upośledzenie funkcji nerek, wątroby, anemia, wylewy mózgowo III-IV stopnia, trombocytopenia, leukopenia, drgawki, - szacowany czas trwania sztucznej wentylacji <48 godz. lub w przypadku konieczności zastosowania resuscytacji krążeniowo-oddechowej lub ECMO (ang. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>). <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 13 Grupa B: 8

Wybrane wyniki bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa w badaniu *Steinhorn 2016* uwzględniono następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*), ciężkie zdarzenia niepożądane, zmiana/wystąpienie objawów przedmiotowych, wystąpienie wymagającego terapii podwyższenia wskaźników ALAT i ASPAT. 60 dni po zakończeniu leczenia przeprowadzano wywiad telefoniczny z pacjentem w celu zanotowania potencjalnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ponadto, w fazie przedłużonej badania do 12 mies. oceniano długoczasowe wyniki bezpieczeństwa terapii BOS poprzez kontakt z rodzicami/opiekunami prawnymi w celu zanotowania potencjalnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych i danych nt. wzrostu i masy ciała pacjenta.

Bosentan był podawany przez $5,0 \pm 2,6$ dnia 13 os., zaś PLC przez $4,3 \pm 1,3$ dni 8 os.

Nie zanotowano przypadków śmierci. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie średniego ciśnienia tętniczego krwi w czasie pierwszych 24 i 72 godz. od podania leku. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (4 w grupie BOS i 3 w grupie PLC) lub zdarzenia niepożądane, włączając w to wymagające leczenia zdarzenia niepożądane związane ze zwiększeniem poziomu ASPAT/ALAT w czasie trwania badania lub 7 dni po zaprzestaniu podawania interwencji.

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany w grupie bosentanu była anemia (3 os.) i obrzęk (3 os.).

Jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wymagało wsparcia ECMO z powodu pogorszenia się stanu klinicznego w grupie BOS. U innego pacjenta leczonego BOS wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane pod postacią zapalenia wątroby (3 dni po przerwaniu podaży BOS).

Trzy przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie PLC (2 związane z odmą opłucnej i 1 z posocznica).

W czasie 60 dni okresu follow-up, drugi pacjent w grupie BOS doświadczył zapalenia wątroby (w 15 dniu życia, 8 dni i po przerwaniu podaży BOS).

W okresie długoczasowej oceny bezpieczeństwa terapii (faza przedłużona), gdzie pozostało w obserwacji 7 os. z grupy, która otrzymywała BOS i 8 os. z grupy, która otrzymywała PLC nie zanotowano przypadków zgonów lub ciężkich zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach (4 osoby z 6 przypadkami wystąpienia zdarzeń niepożądanych z grupy BOS i 4 os. z 15 przypadkami z grupy PLC). Najczęściej raportowano infekcje układu oddechowego (po 3 przypadki w obu grupach).

Krzywe wzrostu w obu grupach wskazywały, że większość dzieci miała wzrost mieszający się pomiędzy 5 a 95 centylem wg WHO (co wskazywało na zachowania wzrastania).

6.3.14. Zmiana nr 14

Zakres zmiany

Wprowadzenie zapisu umożliwiającego stosowanie w terapii początkowej u dzieci z TNP zamiennie monoterapii sildenafilem i monoterapii bosentanem, w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.

Skutki zmiany

Zmiana jest wynikiem zapisów w proponowanej treści programów lekowych B.31. oraz B.68. odnoszących się do leczenia dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Zgodność z ChPL

Zarówno bosentan jak sildenafil, zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych mogą być stosowane u dzieci.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W wytycznych ESC / ERS wskazano, iż u dzieci z nadciśnieniem płucnym zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny specyficzny dla tętniczego nadciśnienia płucnego, jak u dorosłych **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: C]**. Natomiast w odniesieniu do pacjentów dorosłych, w wytycznych zalecenia dotyczące leków stosowanych w monoterapii TNP wymieniają zarówno sildenafil i bosentan. Sildenafil może być stosowany w leczeniu pacjentów z II klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]**, z III klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]** lub z IV klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności danych: C]**. Bosentan może być stosowany w leczeniu pacjentów z II klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]**, z III klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: A]** lub z IV klasą czynnościową WHO-FC **[klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności danych: C]**.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana jest zasadna, a leczenie sildenafilem jest zalecane w wytycznych międzynarodowych jako leczenie początkowe dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ekspert wskazuje na brak bezpośrednich porównań sildenafilu z bosentanem. W opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia wprowadzona zmiana obniży obciążenie płatnika publicznego w związku z tym, że sildenafil jest tańszym lekiem niż bosentan.

6.3.15. Zmiana nr 15

Zakres zmiany:

- określenie przypadków niewymagających cewnikowanie prawego serca w przypadku zmiany terapii;

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Odnalezione wytyczne wskazują, że cewnikowanie prawego serca (RHC) należy rozważyć u pacjentów z TNP (grupa 1) w celu potwierdzenia skuteczności farmakoterapii **[klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności C]**. Jednakże nie wskazują, czy badanie należy przeprowadzać w ramach zmiany w obrębie leczenia II rzutu. Wytyczne nie odnoszą się do wykonywania badania w odniesieniu do zmiany terapii z doustnej lub wziewnej na stałą infuzję treprostinilu lub epoprostenolu.

Opinie ekspertów

W opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiany dotyczące określenia przypadków niewymagających cewnikowania prawego serca w przypadku zmiany terapii są zasadne. Ekspert wskazuje, iż „leki doustne oraz iloprost mają podobną wypadkową skuteczność leczenia choć mogą różnić się skutecznością indywidualną. Indywidualną nieskuteczność leczenia można w takich przypadkach ocenić za pomocą parametrów nieinwazyjnych zalecanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, nie zawsze jest konieczne cewnikowanie prawego serca i o tym powinien decydować doświadczony lekarz. Dołączenie dużo silniejszej, droższej oraz związanej z większą liczbą efektów ubocznych terapii parenteralnej (treprostinil i epoprostenol) wymaga pełnej oceny profilu ryzyka w tym cewnikowania serca.” Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć uważa, że wprowadzenie tych zmian zmniejszy obciążenie płatnika w związku ze zmniejszeniem liczby wykonywanych zbędnych cewnikowań serca.

Ponadto, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć proponuje zachowanie aktualnego zapisu w programach lekowych B.31 i B.68 dotyczącego braku wymogu badania hemodynamicznego przy zmianie terapii w obrębie II rzutu. Jako uzasadnienie wskazano, iż zapis ten sprawdział się w dotychczasowej praktyce klinicznej. Ponadto, ekspert dodaje: „jeśli wyniki badań nieinwazyjnych jednoznacznie wskazują na postęp choroby lub niezadowolający wynik leczenia to wynik cewnikowania nie zmieni decyzji lekarza; dodatkowo charakterystyki hemodynamicznej i tak dokonuje się co dwa lata w czasie rutynowej kontroli, tak więc wykonywanie dodatkowego cewnikowania przy zmianie leczenia w obrębie II rzutu będzie stwarzało jedynie niepotrzebne ryzyko dla chorego; przedstawiony zapis w żaden sposób nie wpłynie na koszty terapii II rzutu a zwiększy obciążenie płatnika kosztami cewnikowania.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, zmiana jest zasadna, nie powinna wpłynąć na skuteczność leczenia oraz powinna zmniejszyć budżet płatnika.

Natomiast Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela uważa tę zmianę za bezzasadną, wskazując, iż „w poprzednim programie lekowym obowiązywała zasada, że zmiana terapii w ramach leczenia II rzutu nie wymaga dodatkowego cewnikowania. Chory, który otrzymuje terapię II rzutu musiał mieć już spełniać kryteria nieskutecznego leczenia, aby włączyć terapię II rzutu. W związku z tym o ile pragniemy zmienić terapię w ramach leków II rzutu oznacza to, że nadal nie ma poprawy klinicznej. Kolejne cewnikowanie uważam za niepotrzebne”.

6.3.16. Zmiana nr 16

Zakres zmiany: Zastąpienie w obu programach oceny skuteczności terapii „na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami” oceną skuteczności terapii „na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami.”

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie

European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS) z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Zgodnie z wytycznymi ESC/ ERS, hemodynamika oceniana podczas cewnikowania prawego serca dostarcza ważnych informacji prognostycznych zarówno w momencie rozpoznania, jak i w trakcie obserwacji, należy więc rozważyć wykonanie RHC u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w celu potwierdzenia skuteczności farmakoterapii [**klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności C**].

Autorzy wytycznych zaznaczają jednak, że istnieją wciąż wątpliwości dotyczące optymalnego terminu kontrolnego RHC. Strategie różnią się między ośrodkami, od rutynowej inwazyjnej oceny hemodynamicznej w określonych odstępach czasowych (np. co 6-12 miesięcy, czy brane pod uwagę po 3–6 miesięcy po zmianie leczenia) do głównie nieinwazyjnej strategii obserwacyjnej. Zwracają uwagę na brak dowodów na to, że podejście obejmujące regularne RHC wiąże się z lepszymi wynikami niż głównie nieinwazyjna strategia. Jednakże – jak podkreślają - istnieje konsensus wśród ekspertów, że RHC powinno być wykonywane zawsze, gdy można oczekiwać, że jego wynik wpłynie na decyzje terapeutyczne, które mogą obejmować zmiany w farmakoterapii i/lub decyzji dotyczących wpisania pacjenta na listę osób oczekujących na transplantację.

Zgodnie z tabelą 14. Wytycznych, cewnikowanie prawego serca powinno być brane pod uwagę 3–6 miesięcy po zmianie leczenia, czy w przypadku pogorszenia klinicznego.

Opinie ekspertów

W opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana jest zasadna i może wpłynąć na skuteczność leczenia, gdyż „leczenie na podstawie całościowej oceny ryzyka sprzyja indywidualizacji sposobu postępowania i przez to jest skuteczniejsze. Wykazano, że uzyskanie poprawy w zakresie większej liczby wskaźników rokowniczych w wyniku leczenia wiąże się z poprawą rokowania odległego.” Ekspert wskazuje, że cewnikowanie prawego serca nie może być jedynym wyznacznikiem sposobu dalszego leczenia, a ocena efektów leczenia powinna opierać się na szeregu wskaźników prognostycznych w tym ocenie wydolności wysiłkowej, wyników badań obrazowych, wskaźników niewydolności serca oraz parametrów hemodynamicznych. Ponadto, „osoby młode mimo bardzo dużego zaawansowania choroby mogą mieć stosunkowo dobre wyniki cewnikowania serca, które uniemożliwiają w myśl obecnych zapisów choroby eskalację leczenia. Z kolei osoby starsze mimo wolnego postępu choroby będą miały gorsze wyniki cewnikowania serca co będzie wynikać z wieku i obecności schorzeń współistniejących – u takich pacjentów eskalacja leczenia może być niecelowa”.

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, proponowane zmiany korzystnie wpłyną na budżet płatnika, ponieważ zwiększoną skuteczność leczenia wiąże się z mniejszą liczbą hospitalizacji i związanej z nimi kosztami.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, zmiana jest zasadna, prawdopodobnie nie wpłynie na skuteczność leczenia, ale zmniejszy ryzyko związane z cewnikowaniem serca u dzieci z TNP oraz powinna zmniejszyć budżet płatnika (mniej cewnikowania serca).

W opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana ta jest zasadna i nie wpłynie na budżet płatnika. W opinii wskazano, iż „najważniejszą zasadą prowadzenia leczenia nadciśnienia płucnego jest ocena wieloczynnikowa chorego i utrzymywanie go w obszarze niskiego ryzyka. Należy oceniać cechy kliniczne jak szybkość progresji, omdlenia, cechy niewydolności prawej komory, wydolność wysiłkową, jak i badania obrazowe, jak i badanie hemodynamiczne. Proponowane zmiany obejmują właśnie taką wieloczynnikową ocenę chorego”.

6.3.17. **Zmiana nr 17**

Zakres zmiany

- usunięcie z kryteriów włączenia pacjenta do leczenia sildenafilem zapisu dotyczącego III klasy czynnościowej według WHO u pacjentów z zespołem Eisenmengera w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności leczenia bosentanem;

- doprecyzowanie zapisu dotyczącego oceny spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym hemodynamicznym teście wazoreaktywności – brak spadku ciśnienia musi zostać udokumentowany aktualnie lub w przeszłości;
- wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności u pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Skutek zmiany

- zmiana ujednocniająca wymogi dotyczące kwalifikacji do leczenia między programami B.68 i B.31;
- dotychczasowe zapisy dotyczące monoterapii u pacjentów dorosłych narzucały zastosowanie w pierwszej kolejności bosentanu, a dopiero w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności leczenia bosentanem, umożliwiały zastosowanie terapii sildenafilem. Obecnie proponowane zmiany umożliwiają zamiennie, w zależności od skuteczności i tolerancji, stosowanie sildenafilu i bosentanu;
- usunięcie zapisu odnoszącego się do klasy czynnościowej u osób z zespołem Eisenmengera nie ogranicza tym pacjentom możliwości leczenia TNP w ramach programów lekowych, natomiast umożliwia leczenie początkowego sildenafilem.

Zgodność z ChPL

Zgodnie z pkt. 4.1. ChPL (tj. Wskazania do stosowania): „Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, produkt leczniczy stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.”

Zgodnie z ChPL zarówno sildenafil i bosentan mogą być stosowane w terapii początkowej.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych przedstawiono podrozdział poświęcony leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z wadą wrodzoną serca u dorosłych. Wskazano, że stałe narażenie układu naczyniowego płuc na zwiększony przepływ krwi spowodowany przeciekami systemowo-płucnymi, jak również na zwiększone ciśnienie, może prowadzić do typowej obturacyjnej arteropatii płuc, co prowadzi do wzrostu naczyniowego oporu płucnego (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR). Jeśli PVR zbliża się lub przekracza systemowy opór naczyniowy (ang. *systemic vascular resistance*, SVR), następuje odwrócenie przepływu (zespół Eisenmengera).

Wskazują one, że strategia leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu z wadą wrodzoną serca, a zwłaszcza u chorych z zespołem Eisenmengera, polega głównie na doświadczeniu klinicznym ekspertów, a mniej na formalnych dowodach. Zalecenia ESC / ERS wskazują, że bosentan jest wskazany w leczeniu chorych z zespołem Eisenmengera w III klasie czynnościowej WHO [**klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: B**]. Zalecenie to opiera się na wynikach jednego dostępnego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego dotyczącego swoistego leczenia pacjentów z zespołem Eisenmengera. Wykazano w nim, że bosentan poprawia wynik testu 6-minutowego marszu i zmniejsza PVR po 16 tygodniach podawania go chorym w III klasie czynnościowej WHO.

Ponadto wytyczne podają, że istnieją dane wskazujące na korzystny wpływ innych inhibitorów receptora endoteliny, inhibitorów PDE-5 (sildenafilu i tadalafilu), na wyniki czynnościowe i hemodynamiczne u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu wady wrodzonej serca i z zespołem Eisenmengera. W związku z tym zalecają, że u chorych z zespołem Eisenmengera należy rozważyć m.in. podanie inhibitorów PDE-5 [**klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności zalecenia: C**].

W wytycznych ESC / ERS wskazano, że ostre testy wazoreaktywności należy przeprowadzić jedynie u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z przyjmowaniem leków lub toksyn. Chorych

z dodatnią reakcją na podawanie leku wazodylatacyjnego należy leczyć maksymalnymi tolerowanymi dawkami leku z grupy antagonistów kanału wapniowego. Pacjenci z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego bez odpowiedniej odpowiedzi klinicznej na leczenie antagonistą kanału wapniowego powinni otrzymać terapię zatwierdzoną do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zgodnie ze strategią leczenia chorych z ujemną reakcją wazodylatacyjną. Natomiast, u chorych z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności niskiego lub średniego ryzyka można zastosować monoterapię lub początkową doustną terapię skojarzoną.

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, usunięcie zapisu odnoszącego się do III klasy czynnościowej według WHO u pacjentów z zespołem Eisenmengera w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności leczenia bosentanem, jest zmianą zasadną, gdyż „zarówno bosentan jak i sildenafil są skuteczne i zalecane w leczeniu pacjentów z zespołem Eisenmengera”. Ekspert wskazuje, iż „badania obserwacyjne u pacjentów z zespołem Eisenmengera wykazały korzystny wpływ sildenafilu na krótko- i długoterminowe rokowanie oraz poprawę wydolności fizycznej”.

Wprowadzenie ww. zmiany do zapisów programu lekowego, według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, „zmniejszy koszt leczenia pacjentów z zespołem Eisenmengera z uwagi na niższy koszt sildenafilu w porównaniu z bosentanem”.

Ta zmiana jest zasadna także w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli, która wskazuje, że „zarówno bosentan jak i sildenafil są skuteczne i zalecane w leczeniu pacjentów z zespołem Eisenmengera”, a „badania obserwacyjne wykazały korzystny wpływ sildenafilu na poprawę rokowania w tej grupie chorych”. Według Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli wprowadzenie tej zmiany może „zmniejszyć koszty ze względu na niższą cenę sildenafilu w stosunku do bosentanu”.

W odniesieniu do wykonywania ostrego testu wazoreaktywności, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, że zmiana jest zasadna i „ma charakter porządkujący. Dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”. Zmiana ta nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Także w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana dotycząca wykonywania ostrego testu wazoreaktywności jest zasadna i nie wpłynie na budżet płatnika publicznego. „Zmiana ta może zmniejszyć liczbę pacjentów leczonych blokerami kanału wapniowego na podstawie fałszywie dodatniego wyniku testu reaktywności naczyń płucnych”. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela, wskazuje, że zmiana ta: „dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”.

6.3.18. Zmiana nr 18

Zakres zmiany

- wprowadzenie możliwości stosowania u dorosłych i u dzieci sildenafilu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP (schematów trójlekowych);
- usunięcie zapisu dotyczącego możliwości zakwalifikowania pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO, pomimo dotychczasowego leczenia;
- wprowadzenie zapisu pozostawiającego do decyzji lekarza kolejności włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej.

Skutek zmiany

W przypadku dorosłych pacjentów obowiązujące programy dopuszczają stosowanie schematów dwulekowych opartych na sildenafilu, zapisy nie wydają się ograniczać zastosowania schematów SIL+BOS. Zmiana rozszerza możliwe do zastosowania schematy o schematy dwulekowe BOS+EPO, BOS+ILO, BOS+TRE oraz trójlekowe SIL+BOS+TRE; SIL+BOS+EPO, SIL+BOS+ILO.

W przypadku dzieci obowiązujące programy dopuszczają stosowanie jedynie monoterapii, schematy dwulekowe oparte na sildenafilu dopuszczone były tylko dla dorosłych. Zmiana rozszerza możliwe do zastosowania leczenie o schematy dwulekowe: BOS+EPO, BOS+ILO, BOS+TRE oraz trójlekowe: SIL+BOS+TRE; SIL+BOS+EPO, SIL+BOS+ILO.

Usunięcie zapisu dotyczącego możliwości zakwalifikowania pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO, pomimo dotychczasowego leczenia ma charakter porządkujący zapisy programu lekowego. Pogorszenie pacjenta z III do IV klasy WHO mieści się w definicji braku skuteczności leczenia.

Zgodność z ChPL

Zgodnie z ChPL Granpidam, ChPL Remidia, ChPL Revatio oraz ChPL Sildenafil Zentiva, wskazania do stosowania sildenafilu nie ograniczają zastosowania poszczególnych leków do monoterapii, czy konkretnych skojarzeń. W związku z tym, rozszerzenie traktowane jest jako mieszczące się w ramach ChPL (tj. on-label).

W odniesieniu do dzieci, w ChPL w pkt 4.1. *Wskazania do stosowania*, nie zawarto ograniczeń dotyczących zastosowania poszczególnych leków do monoterapii, czy konkretnych skojarzeń, rozszerzenie traktowane jest jako mieszczące się w większości przypadków w ramach ChPL. Wyjątek mogą stanowić schematy z ILO ze względu na fakt, że zgodnie z pkt 4.1. leki zawierające substancję czynną iloprost zarejestrowane są do stosowania u dorosłych pacjentów.

Wytyczne

Wytyczne odnoszące się do pacjentów dorosłych - w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1.*) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych zawarto informację, że leczenie skojarzone, z zastosowaniem jednocześnie dwóch lub więcej leków, stało się standardem postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Terapia taka stanowi atrakcyjną opcję leczenia przez wzgląd na to, że można ją kierować na trzy oddzielne szlaki: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitory PDE-5 i sGCs), które są zaangażowane w postęp choroby.

Leczenie skojarzone może być stosowane sekwencyjnie lub od samego początku terapii, przy czym sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią zarówno w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej. Do monoterapii dodawany jest drugi lek, a potem, w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia, lek trzeci.

Stosowanie terapii skojarzonej (od początku lub sekwencyjnie) uzasadnione jest znaną wysoką śmiertelnością w tętniczym nadciśnieniu płucnym, która jest zbliżona do odsetka zgonów w wielu chorobach nowotworowych, oraz faktem, że w chorobach nowotworowych oraz ciężkich chorobach sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, nadciśnienie złośliwe) leków nie włącza się stopniowo, ale od początku stosuje terapię skojarzoną.

Wytyczne odniosły się do jednej z trzech kombinacji trójlekowych przedstawionej w proponowanych zmianach do programów lekowych, tj. SIL + BOS + EPO. Wśród zaleceń dotyczących skuteczności początkowej terapii łączonej, wytyczne rekomendują m.in. SIL + BOS + EPO. Swoje zalecenia opierają na wynikach badania pilotażowego, przeprowadzonego na 19. pacjentach w III i IV klasie czynnościowej WHO z zastosowaniem od początku potrójnej kombinacji lekowej. Wskazują one na wstępne korzyści długoterminowe takiego postępowania u pacjentów z ciężką postacią tętniczego nadciśnienia płucnego **[klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności danych: C]**.

Wytyczne podają również zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej i jako jedne z przedostatnich zaleceń wymieniają „inne potrójne kombinacje leków” **[klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności danych: C]**.

Wytyczne odnoszące się do populacji pediatrycznej – w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC / ERS) z 2015 roku, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedno wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society* (AHA / ATS) z 2015 roku.

Wytyczne ESC / ERS w podrozdziale dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci wskazują, że u coraz większej liczby pacjentów stosuje się terapię skojarzoną, chociaż wciąż brakuje dowodów na skuteczność takiego postępowania.

Wytyczne AHA / ATS wskazują, że terapie skojarzone są atrakcyjną opcją leczenia, ponieważ umożliwiają działanie na różne mechanizmy biorące udział w patofizjologii powstawania tętniczego nadciśnienia płucnego i potencjalnie mogą przynieść synergistyczne korzyści, które pozwalają na ciągłą poprawę efektów leczenia w porównaniu do monoterapii. Nie mniej jednak, do tej pory pojawiło się tylko kilka badań dotyczących swoistych terapii złożonych tętniczego nadciśnienia płucnego. Wykazano, że terapia złożona z bosentanu, sildenafilu i iloprostu podawanego wziewnie może zmniejszać odsetek pacjentów, którzy będą wymagać zabiegu przeszczepienia płuc (wyniki te uzyskano w badaniu na pacjentach dorosłych z ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym). Do tej pory nie rozstrzygnięto, czy terapia złożona powinna być stosowana od początku leczenia pacjenta, czy jako opcja kolejnych linii leczenia. Potrzeba jest większa ilość badań, aby znaleźć odpowiedź na to pytanie.

Opinia ekspertów

Według opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, wprowadzenie możliwości stosowania u dzieci sildenafilu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP jest zasadne. Jako uzasadnienie, ekspert wskazuje: „W Polsce w leczeniu dzieci w ramach programów lekowych dostępne są tylko 2 leki: Sildenafil (inhibitor fosfodiesterazy 5) oraz Bosentan (antagonista receptora endotelinowego). Brak rejestracji innych leków w populacji pediatrycznej skutkuje tym, że wyniki leczenia dzieci są znacznie gorsze. Dodatkowo mediana przeżycia nieleczonych dzieci z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym jest znamienne krótsza w porównaniu z pacjentami dorosłymi (0,8 vs 2,8 lat). Szczególnie dotkliwy jest brak dostępności prostanoidów, które u pacjentów z najwyższych klas wydolnościowych WHO mogą wydłużyć przeżycie tych pacjentów i poprawić komfort życia. Wysoka cena tych preparatów sprawia, że są one niedostępne dla najmłodszych pacjentów. Jest to nierzadko powodem dramatycznych sytuacji, gdy pomimo istnienia skutecznych leków nie ma możliwości leczenia nimi ze względu na ich cenę. Pomimo braku rejestracji, światowe i amerykańskie towarzystwa naukowe zalecają stosowanie tych samych leków, którymi są leczeni pacjenci dorośli. Są one zawarte w obowiązujących algorytmach postępowania. Leki te są również rutynowo stosowane w krajach europejskich”. A także: „Zastosowanie prostacyklin ma zasadnicze znaczenie dla skuteczności leczenia pacjentów nieodpowiadających na leczenie doustne. Jest to grupa leków istotnie wydłużająca życie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Obecnie część dzieci z uwagi na wiek < 18 r.ż. nie doczeka wieku dorosłego i możliwości skutecznego leczenia”.

Według opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia „aktualnie leczeniem tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach Programu B.31 i B.68 w Polsce objętych jest 64 dzieci. Tylko niewielki odsetek tych pacjentów będzie wymagał włączenia prostanoidów (wg ankiety przeprowadzonej w ostatnich tygodniach aktualnie rozszerzenia terapii o prostanoidy wymaga 5-6 dzieci). Dodatkowo dawki tych leków uzależnione są od masy pacjenta, co skutkowałoby znacznie mniejszymi nakładami finansowymi niż w grupie pacjentów dorosłych”.

W odniesieniu do pacjentów dorosłych, według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia zmiana zapisów dotyczących stosowania u dorosłych sildenafilu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi, przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP, o możliwość stosowania schematów trójlekowych jest zasadna i dostosowuje sposób leczenia

tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce do wytycznych ESC. Ponadto, „zastosowanie terapii trójlekowej oraz terapii dwulekowej może korzystnie wpłynąć na koszty terapii parenteralnymi prostacyklinami poprzez ograniczenie eskalacji dawek lub odsunięcie w czasie konieczności stosowania prostacyklin. Dodatkowo zmniejszy liczbę hospitalizacji i związanych z nimi kosztów”.

Także Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela uważa, iż zmiana ta jest zasadna i dostosowuje program terapeutyczny do zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Ponadto, „schematy terapii dwu i trójlekowej jako skuteczniejsze poprawiają rokowanie i ich stosowanie może zmniejszyć konieczność stosowania dużych dawek prostanoidów, co w sumie może zmniejszyć koszty”. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela wskazuje, że „terapia łączona dwu- lub trójlekowa jest skuteczniejsza w porównaniu do terapii jednolekowej zarówno w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej, jakości życia jak i ryzyka pogorszenia klinicznego i hospitalizacji”.

W odniesieniu do zapisu pozostawiającego do decyzji lekarza kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, uważa, że zmiana jest zasadna i wynika ze stanu pacjenta, tolerancji poszczególnych leków oraz ich indywidualnej skuteczności, a także umożliwia indywidualizację leczenia. Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia wprowadzenie tej zmiany nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, w odniesieniu do wprowadzenia możliwości stosowania u dzieci sildenafilu w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi, zmiana jest zasadna, prawdopodobnie pozytywnie wpłynie na skuteczność leczenia i nie powinna wpłynąć znacząco na budżet płatnika. W odniesieniu do usunięcia zapisu dotyczącego możliwości zakwalifikowania pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO, pomimo dotychczasowego leczenia – zmiana jest zasadna, powinna poprawić efektywność terapii TNP u dzieci oraz w niewielkim stopniu zwiększy budżet płatnika. W odniesieniu do zapisu pozostawiającego do decyzji lekarza kolejność włączania poszczególnych składników terapii trójlekowej – zmiana jest prawdopodobnie zasadna.

W odniesieniu do usunięcia zapisu dotyczącego możliwości zakwalifikowania pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie do III lub IV klasy czynnościowej wg WHO, pomimo dotychczasowego leczenia, w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana ta jest zasadna: „klasa czynnościowa nie zawsze odzwierciedla progresję choroby. Szczególnie u młodszych chorych bywa, że mimo znacznie gorszych wyników cewnikowania prawostronnego, Echa serca, proBNP nadal utrzymuje się dość dobra tolerancja wysiłku. Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego terapia skojarzona jest zalecana także w II klasie NYHA”.

6.3.19. Zmiana nr 19

Zakres zmiany

- rozszerzenie kryteriów włączenia dzieci do leczenia sildenafilem w monoterapii o pacjentów w wieku poniżej 1 r.ż.;
- zniesienie warunku włączenia dzieci z I klasą czynnościową wg WHO do leczenia sildenafilem w monoterapii dotyczącego wcześniejszego skutecznego leczenia sildenafilem lub innym inhibitorem PDE5;
- usunięcie warunku dotyczącego włączania dzieci do leczenia sildenafilem w monoterapii dotyczącego nietolerancji, nieskuteczności lub braku możliwości leczenia bosentanem – zmiana pozycjonująca zastosowanie sildenafilu i bosentanu w populacji dzieci z TNP jako równorzędnych opcji leczenia początkowego.

Skutek zmiany

- rozszerzenie populacji, u której można stosować sildenafil w monoterapii o pacjentów poniżej 1 r.ż. jest zmianą off-label;
- dotychczasowe zapisy programu lekowego B.68. narzucały zastosowanie w pierwszej kolejności bosentanu, a dopiero w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności leczenia bosentanem terapii

sildenafilem. Obecnie proponowane zmiany w obu programach lekowych (B.31. i B.68.) są konsekwencją założenia, że leki stosowane w terapii początkowej (sildenafil w monoterapii, bosentan w monoterapii) mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia.

Zgodność z ChPL

W Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających substancję czynną sildenafil, w odniesieniu do dzieci, wskazaniem do stosowania (rozdz. 4.1. ChPL) jest „Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca”.

W związku z powyższym, zastosowanie sildenafilu u dzieci poniżej 1 r.ż. jest zastosowaniem off-label.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedno wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society (AHA / ATS)* z 2015 roku.

W wytycznych ESC / ERS, w podrozdziale dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci, wskazano, że wykazano skuteczność sildenafilu i lek został zatwierdzony w Europie dla dzieci w wieku 1-17 lat. Podkreślono, że obawy wzbudziła zwiększona śmiertelność, która wystąpiła przy leczeniu wysokimi dawkami i w związku z tym nie powinno się ich stosować u dzieci (przeciwwskazane jest podawanie sildenafilu w 3 dobowych dawkach: powyżej 10 mg/dawkę u dzieci o masie ciała od 8-20 kg, powyżej 20 mg/dawkę u dzieci z masą ciała >20 kg lub powyżej 1 mg/dawkę u niemowląt i małych dzieci. W wytycznych nie odniesiono się wprost do stosowania sildenafilu u dzieci poniżej 1 r.ż., nie mniej jednak wskazano, że przeciwwskazane jest podawanie sildenafilu w podwyższonych dawkach, tj. 3 x dziennie powyżej 1 mg/dawkę u **niemowląt** i małych dzieci (**komentarz analityka Agencji**: zgodnie z publikacją *Pediatrics* okres niemowlęcy trwa do 12 miesiąca życia człowieka).

W wytycznych ASH / ATS w tabeli dotyczącej farmakoterapii u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym podano dawkowanie sildenafilu w grupie dzieci poniżej 1 r.ż. W komentarzu do dawkowania sildenafilu zamieszczono informację, że należy unikać podawania wysokich dawek sildenafilu u dzieci przez wzgląd na podwyższone ryzyko śmiertelności, które zostało zarejestrowane w badaniu STARTS-2, przeprowadzonym na dzieciach z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonym wysokimi dawkami sildenafilu w monoterapii. W komentarzu tym wskazano również, że Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) ostrzega przed stosowaniem sildenafilu u dzieci w wieku 1-17 lat.

W wytycznych ESC / ERS w podrozdziale dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci wskazano, że w populacji pediatrycznej z nadciśnieniem płucnym zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny specyficzny dla tętniczego nadciśnienia płucnego, jak u dorosłych [**klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności danych: C**]. Natomiast w algorytmie dla osób dorosłych nie wskazano zaleceń postępowaniu w przypadku I klasy czynnościowej WHO.

W algorytmie postępowania dla dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym przedstawionym w wytycznych ASH / ATS, wskazano zalecenia postępowania dla dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym niskiego ryzyka (zgodnie z wytycznymi, są to dzieci m.in. z I lub II klasą czynnościową WHO), w przypadku negatywnego wyniku w ostrym teście wazoreaktywności. W takim przypadku zalecane jest m.in. zastosowanie inhibitora PDE-5 (**komentarz analityków Agencji**: do tej grupy należy sildenafil) [**klasa zaleceń: 1, poziom wiarygodności danych: B**]. W wytycznych nie odniesiono się do tego, czy sytuacja taka dotyczy dzieci niezależnie od tego, czy były wcześniej leczone sildenafilem, czy też innym inhibitorem PDE-5.

W wytycznych ESC / ERS w podrozdziale dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płuc u dzieci wskazano, że brakuje odpowiednich badań z randomizacją w pediatrii, co utrudnia sformułowanie wytycznych o wysokiej klasie rekomendacji. Wskazano, że u dzieci z nadciśnieniem płucnym zaleca się taki

sam algorytm terapeutyczny specyficzny dla tętniczego nadciśnienia płucnego, jak u dorosłych **[klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności danych: C]**. W rozdziale dotyczącym leczenia dorosłych wskazano natomiast, że brakuje bezpośrednich porównań poszczególnych leków, więc nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach. Podkreślono, że w takim przypadku wybór leku zależy od wielu czynników, na przykład zarejestrowanego leku, drogi podania, profilu działań niepożądanych, interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami, chorób współistniejących, preferencji chorego, doświadczenia lekarza i ceny leku.

W wytycznych wskazano, że w Europie bosentan jest zarejestrowany do podawania u dzieci. Natomiast sildenafil został zatwierdzony w Europie do stosowania u dzieci w wieku 1-17 lat.

W wytycznych AHA / ATS zamieszczono algorytm postępowania u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wskazano w nim, że w przypadku negatywnego wyniku testu ostrej wazoreaktywności, przy tętniczym nadciśnieniu płucnym niskiego ryzyka w terapii początkowej powinno zastosować się m.in. inhibitor receptora endoteliny (**komentarz analityków Agencji:** do tej grupy należy bosentan) lub inhibitor PDE-5i (**komentarz analityków Agencji:** do tej grupy należy sildenafil). Nie wskazano, który lek jest preferowany [w obu przypadkach **klasa zaleceń: 1, siła wiarygodności danych: B]**.

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana odnosząca się do rozszerzenia kryterium wieku z "od 1. do 17. roku życia" na "wiek poniżej 18 roku życia" jest zmianą porządkową i unifikuje zapisy w programie, wiek od 1-17 roku życia jest tożsamy z wiekiem < 18 r.ż. Również usunięcie ograniczenia dotyczącego dzieci w przypadku nietolerancji, nieskuteczności lub braku możliwości leczenia bosentanem jest zasadne, a leczenie sildenafiliem jest zalecane w wytycznych międzynarodowych jako leczenie początkowe dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ekspert wskazuje na brak bezpośrednich porównań sildenafilu z bosentanem. W opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia wprowadzona usunięcie ww. ograniczenia obniży obciążenie płatnika publicznego w związku z tym, że sildenafil jest tańszym lekiem niż bosentan.

Rozszerzenie o I klasę czynnościową według WHO (niezależnie od wcześniejszego leczenia - w tym leczenia PDE5 - czy jego wyników) w opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia jest zasadne i upraszcza zapisy programu. Ekspert wyjaśnia, iż „Dokładne określenie klasy czynnościowej WHO u dziecka jest najczęściej niemożliwe, ponieważ wymaga od niego krytycznej oceny własnej wydolności fizycznej. W związku z tym włączenie leczenia nie powinno być uzależnione od tego czy dziecko jest w klasie czynnościowej I, II czy III które jest bardzo trudno rozróżnić.” Ponadto, leczenie TNP jest tym skuteczniejsze, im wcześniej, we wcześniejszym stadium choroby, rozpoczęte zostanie leczenie. Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia obciążenie budżetu płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem kryteriów włączenia o I klasę czynnościową wg WHO nie zmieni się, gdyż „właściwie nie ma pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym znajdujących się bez leczenia w klasie czynnościowej I”.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, w odniesieniu do rozszerzenia kryterium wieku, zmiana jest zasadna, pozytywnie wpłynie na skuteczność leczenia i zwiększy budżet płatnika. W odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby – zmiana jest zasadna, prawdopodobnie podniesie efektywność leczenia TNP u dzieci oraz zwiększy budżet płatnika. W odniesieniu do usunięcia warunku dotyczącego włączania dzieci do leczenia sildenafiliem w monoterapii dotyczącego nietolerancji, nieskuteczności lub braku możliwości leczenia bosentanem – jak wskazują doświadczenia własne Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, zmiana ta jest zasadna, prawdopodobnie pozytywnie wpłynie na skuteczność leczenia i nie powinna wpłynąć znacząco na budżet płatnika.

Według opinii Pana Prof. dr hab. Jacka Białkowskiego, KK w dziedzinie kardiologii dziecięcej, w odniesieniu do możliwości zamiennego stosowania w leczeniu początkowym monoterapii sildenafiliem i monoterapii bosentanem – zmiana jest prawdopodobnie zasadna, ekspert wskazuje na brak doświadczeń własnych ze stosowaniem macytentanu, treprostinilu, iloprostu i epoprostenolu.

Badania

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu stosowanego w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia z TNP (wskazanie pozarejestacyjne)

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sildenafilu w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia z tętniczym nadciśnieniem płucnym (wskazanie pozarejestacyjne, *off-label*) przeszukano w dniu 25.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 11: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania sildenafilu w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 r.ż. z TNP

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dzieci poniżej 1 r.ż. z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH))*
Interwencja	sildenafil	sildenafil podawany w terapii skojarzonej wraz z innymi lekami możliwymi do zastosowania w ramach obowiązujących programów lekowych leczenia TNP
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badań	• przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne	• wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	• badania w jęz. polskim i angielskim	• abstrakty konferencyjne • postery • badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riocyguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 6). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W wyszukiwaniach nie stosowano ograniczeń czasowych. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 719 abstraktów, z których 2 publikacje spełniły kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

- *Kelly 2017* – przegląd systematyczny RCT i *quasi*-RCT, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej w porównaniu z placebo/brakiem leczenia oraz innymi lekami rozszerzającymi naczynia płucne u noworodków i niemowląt z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Data ostatniego wyszukiwania w tym przeglądzie to 18.04.2017 r.;
- *Sabri 2017* – opublikowane po dacie wyszukiwania w badaniu *Kelly 2017*, randomizowane badanie kontrolne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa tadalafilu i sildenafilu po zabiegu chirurgicznym u dzieci w wieku od 3 do 24 mies. z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z przeciekami systemowo-płucnymi.

Przeгляд systematyczny

Poniżej przedstawiono opis metodyki i najważniejsze wyniki przeglądu systematycznego *Kelly 2017*.

Tabela 10. Opublikowany przegląd systematyczny

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><i>Kelly 2017</i></p> <p>Źródła finansowania: Department of Paediatrics, Mount Sinai Hospital, Kanada oraz Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, USA</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z placebo/brakiem leczenia oraz innymi lekami rozszerzającymi naczynia płucne u noworodków i niemowląt z tętnicznym nadciśnieniem płucnym</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> CENTRAL (b.d.), Medline via PubMed (1966 r.-18.04.2017 r.), Embase via Ovid (1980 r.-18.04.2017 r.), CINAHL (1982 r.-18.04.2017 r.)</p>	<p><u>Populacja:</u> noworodki i niemowlęta urodzone o czasie i przed terminem porodu z pierwotnym lub wtórnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym (diagnoza na podstawie objawów klinicznych z lub bez potwierdzenia jej w badaniu echokardiograficznym serca). Wykluczano pacjentów z wadą strukturalną serca (inną niż przetrwały otwór owalny i przetrwały przewód tętniczny)</p> <p><u>Interwencja:</u> sildenafil podawany jakąkolwiek drogą (dożylną, w inhalacji, doustną), w jakiegokolwiek dawce i przez dowolnie długi czas</p> <p><u>Porównania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - SIL vs placebo lub brak leczenia, - SIL vs inny lek rozszerzający naczynia, - SIL +iNO vs iNO+inny lek rozszerzający naczynia <p><u>Punkty końcowe pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - parametry hemodynamiczne, śmiertelność z powodu wszystkich przyczyn w czasie pierwszych 28 dni życia; <p><u>Punkty końcowe drugorzędowe (m.in.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany w oporze w naczyniach płucnych i systemowych (wg jednostek wskaźnika Woods'a), zmiany we wskaźniku oksygenacji, długość hospitalizacji, zdarzenia niepożądane. <p><u>Metodyka:</u> RCT, quasi-RCT, nie włączano badań typu cross-over z powodu częstego zanikania objawów choroby w krótkim czasie</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT (166 noworodków i niemowląt): 3 RCT dot. porównania sildenafilu z placebo; 1 RCT dot. porównania sildenafilu z siarczanem magnezu; 1 RCT dot. porównania sildenafilu stosowanego wraz z tlenkiem azotu (iNO) vs placebo wraz z iNO.</p> <p>Kluczowe wyniki oraz wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wykazano, że stosowanie sildenafilu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem śmiertelności (metaanaliza 3 RCT, 77 os., RR= -0,36 [95%CI: -0,53; -0,18], NNTB=3 [95%CI: 2; 6]). - We włączonych badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności pomiędzy grupą otrzymującą SIL, a grupą otrzymującą aktywną kontrolę tj. siarczan magnezu (1 RCT, 66 os., RR=0,55 [95%CI: 0,05; 5,75]), lub kiedy iNO był podawany zarówno grupie otrzymującej SIL jak i grupie kontrolnej (1 RCT, 24 os., RR=1,27 [95%CI: 0,26; 6,28]). - Wyniki dotyczące parametrów związanych z oksygenacją sugerują stałą poprawę (ang. <i>steady improvement</i>) po pierwszej dawce SIL. -W żadnym z badań włączonych do przeglądu nie wskazano istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych. <p>Jakość dowodów została przez autorów opracowania oceniona na niską do bardzo niskiej z powodu małej liczby prób i niejasnej metodyki badań.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Sildenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego ma potencjał w zmniejszeniu śmiertelności i w poprawie parametrów związanych z oksygenacją u noworodków i niemowląt, zwłaszcza w warunkach ograniczonego dostępu do iNO. Jednakże wskazane jest przeprowadzenie RCT na dużą skalę porównujących sildenafil z aktywną kontrolą (innym lekiem rozszerzającym naczynia płucne) i zapewnienie odpowiedniego okresu <i>follow-up</i> dla oceny efektywności i bezpieczeństwa stosowania SIL vs innego leku rozszerzającego naczynia płucne w długim czasie.</p>

Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono skrótowa charakterystykę randomizowanego badania z grupą kontrolną (*Sabri 2017*), dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa tadalafilu i sildenafilu po zabiegu chirurgicznym u dzieci w wieku od 2 do 24 mies. z TNP związanym z przeciekami systemowo-płucnymi.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Sabri 2017</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>zadeklarowano brak wsparcia finansowego pochodzącego z grantów, ze źródeł komercyjnych lub organizacji <i>non-profit</i></p>	<p>- liczba ośrodków: jednoośrodkowe,</p> <p>- liczba ramion: 2,</p> <p>- randomizowane,</p> <p>- zaślepienie: b.d.</p> <p>- typ hipotezy: b.d.,</p> <p>- okres obserwacji: b.d.</p> <p>- interwencje:</p> <p>Grupa A: SIL 1 mg/kg/dz. podzielony na 3 dawki (7-10 dni przedoperacyjnie)</p> <p>Grupa B: TAD 1 mg/kg/dz. (7-10 dni przed operacją).</p> <p>W obu grupach podawano milrinon i dopaminę w czasie operacji oraz po przyjęciu na oddział intensywnej opieki medycznej do czasu ustabilizowania parametrów hemodynamicznych. SIL i TAD były kontynuowane przez 3- 4 tyg. po operacji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dzieci w wieku 3-24 mies. ze zdiagnozowanym dużym ubytkiem przegrody międzykomorowej i przedoperacyjnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym stopnia od umiarkowanego do ciężkiego</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 21 os., Grupa B: 21 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>b.d.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>b.d.</p>

Ocena jakości badań

Jedynе badanie RCT odnaleziono w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego *Kelly 2017* jest bardzo skąpo, szcążtkowo opisane w publikacji źródłowej (*Sabri 2017*). Autorzy badania *Sabri 2017* opisują je jako badanie z randomizacją, jednak brak jest podstawowych informacji dot. rodzaju randomizacji, zaślepienia, hipotezy badawczej, dokładnego okresu obserwacji, kryteriów włączenia pacjentów do badania, przyczyn wykluczania pacjentów z badania czy punktów końcowych.

Analitycy Agencji oceniają je jako badanie bardzo słabej jakości, o niejasnej metodyce (JADAD: 1/5 pkt.).

Dodatkowym ograniczeniem możliwości wnioskowania o skuteczności zastosowanej terapii jest mała liczebność próby.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa**Skuteczność**

Żaden z 42 pacjentów włączonych do badania nie został wykluczony. Spośród 42 osób, dwoje dzieci zmarło: jedno w grupie SIL w 7 dniu po operacji z powodu posocznicy i 1 jedno w grupie TAD 1 mies. po operacji z powodu ciężkiego zapalenia płuc.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane parametry hemodynamiczne dzieci po wykonaniu zabiegu chirurgicznego.

Tabela 12. Porównanie wybranych parametrów hemodynamicznych pacjentów po wykonaniu zabiegu chirurgicznego w grupie SIL i TAD

Parametr hemodynamiczny	Grupa SIL średnia (SD)	Grupa TAD średnia (SD)	p
Stosunek max ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej do max ciśnienia skurczowego w aorcie	0,31 (0,10)	0,3188 (0,08)	0,935
Stosunek średniego ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej do średniego ciśnienia skurczowego w aorcie	0,2828 (0,09)	0,2982 (0,08)	0,578
Ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (mm Hg) trwające przez 48 godz.	Min	14,09 (6,42)	0,287
	Średnia	20,14 (6,52)	0,533
	Max	31,57 (8,76)	0,836
Czas (godz.) mechanicznej wentylacji	47,38 (30,88)	49,47 (60,00)	0,888
Czas pobytu (dni) na oddziale intensywnej opieki medycznej	7,29 (3,64)	7,33 (4,69)	0,971

Po zabiegu operacyjnym, wartości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej trwające przez 48 godz. nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą SIL a grupą otrzymującą TAD, zarówno jeżeli chodzi o wartość minimalną ($p=0,287$), średnią ($p=0,533$), jak i maksymalną ($p=0,836$). Nie zanotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy obiema grupami w długości czasu mechanicznej wentylacji ($p=0,888$), jak i długości pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej ($p=0,971$).

W publikacji podano informację, że:

- nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą SIL a grupą otrzymującą TAD w zakresie małej pojemności minutowej serca ($p=0,48$);
- u żadnego z pacjentów nie wystąpił przełom nadciśnienia płucnego;
- parametry badania echokardiograficznego serca w grupie otrzymującej SIL i w grupie otrzymującej TAD nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy sobą w badaniu wykonanym 1 dzień po zabiegu operacyjnym i 2-3 tyg. po zabiegu.

Trzy osoby z 21 (14,3%) w grupie otrzymującej SIL miały wysięk do worka osierdziowego – różnica ta była nieistotna statystycznie ($p=0,05$) względem grupy otrzymującej TAD.

Pacjenci w obu grupach byli obserwowani przez 3 mies. po wypisie ze szpitala. Wyniki badania echokardiograficznego serca 1 mies. i 3 mies. po wykonanym zabiegu chirurgicznym nie wykazały istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy grupą, która otrzymywała SIL a grupą, która otrzymywała TAD.

Bezpieczeństwo

Spośród 42 osób, dwoje dzieci zmarło: jedno w grupie SIL w 7 dniu po operacji z powodu posocznicy i 1 jedno w grupie TAD 1 mies. po operacji z powodu ciężkiego zapalenia płuc.

Zdarzenia niepożądane związane z podażą SIL obejmowały niedrożność nosa (1 os.) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci biegunki lekkiego stopnia (1 os.), pozostałe 19 os. nie doświadczyło efektów ubocznych (ang. *side effect*) po podaniu SIL.

W grupie TAD 18 osób nie doświadczyło efektów ubocznych, zaś u 1 os. wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych, a 2 os. miały zaburzenia żołądkowo-jelitowe w postaci biegunki.

Wszystkie efekty uboczne terapii miały charakter lekki i przejściowy, nie zanotowano istotnych statystycznie różnic ($p=0,371$) pomiędzy grupą otrzymującą SIL a grupą otrzymującą TAD.

Uwaga analityka Agencji: nie jest jasny sposób przedstawienia danych liczbowych dot. bezpieczeństwa zastosowanych terapii przez autorów publikacji, w kontekście informacji o odnotowanych 2 przypadkach zgonów.

6.3.20. Zmiana nr 20

Zakres zmiany

- Usunięcie z kryteriów kwalifikacji do leczenia epoprostenolem kryterium wieku;
- Zmiana zapisu w kryteriach włączenia do leczenia epoprostenolem w zakresie stopnia zaawansowania choroby – wskazanie zastosowania klasyfikacji wg WHO;
- Rozszerzenie wskazań o populację z TNP uniemożliwiającym przeszczepienie wątroby u pacjentów z porto-pulmonary arterial hypertension;
- Dodanie wymogu przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczącego pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Skutek Zmiany

- Usunięcie kryterium wieku rozszerza w programie możliwość zastosowania epoprostenolu w ramach terapii skojarzonej w populacji dzieci;
- Wskazanie zastosowania klasyfikacji wg WHO wiąże się z ujednoczeniem klas czynnościowych w obrębie programów (zmiana zgodna z ChPL);

- Zastosowania leczenia epoprostenolem w tętniczym nadciśnieniu płucnym uniemożliwiającym przeszczepienie wątroby u pacjentów z porto-pulmonary arterial hypertension. Epoprostenol zarejestrowany jest w leczeniu TNP (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej), w związku z tym wydaje się, iż jest to wskazanie off-label

Zgodność z ChPL

We wskazaniach do stosowania epoprostenolu (rozdz. 4.1 ChPL) nie wskazano, iż substancja ta nie może być stosowana u dzieci. Natomiast wskazano, iż dotychczas nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności epoprostenolu u dzieci (rozdz. 4.2).

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedne wytyczne dotyczące zarówno populacji osób dorosłych, jak i pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC / ERS) z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedne wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society* (AHA / ATS) z 2015 roku.

W wytycznych ESC / ERS wskazano, że ostre testy wazoreaktywności należy przeprowadzić jedynie u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym, dziedzicznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z przyjmowaniem leków lub toksyn. Chorych z dodatnią reakcją na podawanie leku wazodylatacyjnego należy leczyć maksymalnymi tolerowanymi dawkami leku z grupy antagonistów kanału wapniowego. Pacjenci z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego bez odpowiedniej odpowiedzi klinicznej na leczenie antagonistą kanału wapniowego powinni otrzymać terapię zatwierdzoną do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego zgodnie ze strategią leczenia chorych z ujemną reakcją wazodylatacyjną. Natomiast, u chorych z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności niskiego lub średniego ryzyka można zastosować monoterapię lub początkową doustną terapię skojarzoną. Zalecenia te znajdują się w części ogólnej, nie mniej jednak w podrozdziale dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci, wskazano, że antagonistów wapnia stosuje się u osób z zachowaną wazoreaktywnością naczyń płucnych, ale konieczna jest bardzo uważna obserwacja, ponieważ może wystąpić niepowodzenie leczenia w dłuższym okresie.

Wytyczne ESC / ERS wykazują, iż w odniesieniu do dzieci z TNP wskazania do podawania epoprostenolu są podobne jak u dorosłych. Optymalna dawka jest różna u poszczególnych pacjentów, toteż należy ją dobierać indywidualnie. Wytyczne zalecają u dzieci z nadciśnieniem płucnym taki sam algorytm terapeutyczny specyficzny dla tętniczego nadciśnienia płucnego, jak u dorosłych [**klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: C**].

W wytycznych ESC / ERS w podrozdziale dotyczącym tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z nadciśnieniem wrotnym (ang. *portopulmonary hypertension*, PoPH) wskazano, że pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym wykluczano z prawie wszystkich randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Jedynie badanie PATENT objęło 13 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym. Pojedyncze doniesienia sugerują, że w tej populacji chorych mogą być stosowane m.in. analogi prostacykliny (**komentarz analityków Agencji**: do grupy tej zalicza się epoprostenol).

Choć w wytycznych AHA / ATS odniesiono się do pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym, to nie poruszono tematu zaleceń swoistej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Ogólnie, wśród leków stosowanych w farmakoterapii pacjentów pediatrycznych z tętniczym nadciśnieniem płucnym wymieniono epoprostenol jako jedna z możliwych opcji leczenia [**klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności danych: B**].

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, usunięcie kryterium wieku z kryteriów włączenia do leczenia epoprostenolem jest zmianą zasadną. Ekspert wskazuje, iż „w Polsce w leczeniu dzieci w ramach programów lekowych dostępne są tylko 2 leki: Sildenafil

(inhibitor fosfodiesterazy 5) oraz Bosentan (antagonista receptora endotelinowego). Brak rejestracji innych leków w populacji pediatrycznej skutkuje tym, że wyniki leczenia dzieci są złe. Dodatkowo mediana przeżycia nieleczonych dzieci z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym jest znamienne krótsza w porównaniu z pacjentami dorosłymi (0,8 vs 2,8 lat). Szczególnie dotkliwy jest brak dostępności prostanoidów, które u pacjentów z najwyższych klas wydolnościowych WHO mogą wydłużyć przeżycie tych pacjentów i poprawić komfort życia. Wysoka cena tych preparatów sprawia, że są one niedostępne dla najmłodszych pacjentów przy braku refundacji. Jest to nierzadko powodem dramatycznych sytuacji, gdy pomimo istnienia skutecznych leków nie ma możliwości leczenia nimi ze względu na ich cenę. Światowe i amerykańskie towarzystwa naukowe zalecają stosowanie tych samych leków, którymi są leczeni pacjenci dorośli. Są one zawarte w obowiązujących algorytmach postępowania. Leki te są również rutynowo stosowane w krajach europejskich (Wytyczne ESC, ERC, AEPC).”

Ponadto, „prostacykliny są najsilniejszymi lekami w tętniczym nadciśnieniu płucnym – wydłużają życie chorych, poprawiają wydolność fizyczną oraz jakość życia”.

Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, iż „aktualnie leczeniem tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach Programu B.31 i B.68 w Polsce objętych jest ok.64 dzieci. Tylko niewielki odsetek tych pacjentów będzie wymagał włączenia prostanoidów (wg ankiety przeprowadzonej w ostatnich tygodniach aktualnie rozszerzenia terapii o prostanoidy wymaga 5-6 dzieci). Dodatkowo dawki tych leków uzależnione są od masy pacjenta, co skutkowałoby znacznie mniejszymi nakładami finansowymi niż w grupie pacjentów dorosłych”.

Także według opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli usunięcie kryterium wieku z kryteriów włączenia do leczenia epoprostenolem jest zmianą zasadną. W opinii tej wskazano, iż „według dotychczasowego programu nie można leczyć dzieci prostanoidami. Część dzieci ma zaawansowaną chorobę, która bezwzględnie powinna być leczona parenteralnymi prostacyklinami”. Ponadto, „Prostacykliny są najsilniejszymi lekami w tętniczym nadciśnieniu płucnym – wydłużają życie chorych, poprawiają wydolność fizyczną oraz jakość życia”. według opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli „niewielka liczba dzieci wymagająca takiego leczenia nie spowoduje dużego wzrostu nakładów”.

W odniesieniu do wskazania w kryteriach kwalifikacji do leczenia epoprostanolem zastosowania klasyfikacji wg WHO, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, że zmiana ta ma charakter techniczny – „ujednolica nazewnictwo stosowane w programach lekowych nadciśnienia płucnego. Klasyfikacja NYHA i klasyfikacja WHO są tożsame”. Zmiana tego zapisu w programie lekowym nie wpłynie na skuteczność leczenia ani na budżet płatnika publicznego.

Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela także wskazuje, że zastosowania klasyfikacji wg WHO jest zmianą o charakterze technicznym - ujednolica nazewnictwo stosowane w programach lekowych nadciśnienia płucnego. Klasyfikacja NYHA i klasyfikacja WHO są tożsame.

Również zmiany zapisu w kryteriach włączenia do leczenia epoprostenolem - rozszerzenie wskazań o populację z TNP uniemożliwiającym przeszczepienie wątroby u pacjentów z porto-pulmonary arterial hypertension w opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kocpia są zmianami zasadnymi, gdyż „przeżycie pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu nadciśnienia wrotnego kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby zależy od wartości ciśnienia w tętnicy płucnej. W związku z tym konieczna jest maksymalna redukcja ciśnienia w tętnicy płucnej przed zabiegiem transplantacji wątroby”. Ekspert wskazuje też, iż „w badaniu z Mayo Clinic śmiertelność pacjentów wynosiła 100% u chorych ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej ≥ 50 mm Hg i 50% jeśli wynosiło ono między 35 a 50 mm Hg a naczyniowy opór płucny ≥ 250 dyn·s·cm⁻⁵. Przeżywali w 100% pacjenci ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej <35 mmHg i gradientem przepłucnym <15 mmHg. Epoprostenol jest jedynym lekiem, który może zmniejszyć ciśnienie w tętnicy płucnej w tak istotnym stopniu, aby umożliwić bezpieczne przeprowadzenie zabiegu.”

Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, że „opisana sytuacja kliniczna jest bardzo rzadka, może dotyczyć pojedynczych pacjentów w całej Polsce. Wykonanie przeszczepienia wątroby może wyleczyć obie choroby (zarówno marskość wątroby jak i nadciśnienie płucne) jednocześnie i w efekcie umożliwić odstawienie epoprostenolu po operacji”.

Zasadność tej zmiany zaznacza także Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela, wskazując, iż „zmniejszenie nadciśnienia płucnego przed przeszczepem wątroby zwiększa przeżycie chorych po przeszczepie. Wysokie nadciśnienie płucne jest przeciwwskazaniem do przeszczepu”. W opinii Pani Prof.

dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli „wykonanie skutecznego przeszczepu wątroby może wyleczyć zarówno nadciśnienie wrotne jak i tętnicze, co może spowodować możliwość odstawienia leków na nadciśnienie płucne. Nie powinno w związku z tym zwiększyć się obciążenie budżetu”.

W odniesieniu do wykonywania ostrego testu wazoreaktywności, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć wskazuje, że zmiana jest zasadna i „ma charakter porządkujący. Dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”. Zmiana ta nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Także w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana dotycząca wykonywania ostrego testu wazoreaktywności jest zasadna i nie wpłynie na budżet płatnika publicznego. „Zmiana ta może zmniejszyć liczbę pacjentów leczonych blokerami kanału wapniowego na podstawie fałszywie dodatniego wyniku testu reaktywności naczyń płucnych”. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela, wskazuje, że zmiana ta: „dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”.

Badania

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii epoprostenolem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego uniemożliwiającego przeszczepienie wątroby u pacjentów z portopulmonary arterial hypertension

Według wytycznych *ESC/ERS 2015* pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z nadciśnieniem wrotnym (ang. *porto-pulmonary arterial hypertension*, PoPH) wykluczano z prawie wszystkich RCT prowadzonych w nadciśnieniu płucnym (z wyjątkiem badania PATENT, które obejmowało 13 pacjentów z nadciśnieniem wrotno-płucnym dot. zastosowania riocytuatu z sildenafilem). Pojedyncze doniesienia sugerują, że ERA, inhibitory PDE-5, stymulatory rozpuszczalnej cykloazy guanylowej i analogi prostacykliny (w tym epoprostenol) mogą być stosowane u chorych z nadciśnieniem wrotno-płucnym.

Wytyczne powołują się na dwa badania odnośnie do zastosowania epoprostenolu – *Kuo 1997* i *Swanson 2008*. W związku z powyższym do niniejszego opracowania postanowiono włączyć badania odnoszące się do możliwości zastosowania epoprostenolu u pacjentów z nadciśnieniem wrotno-płucnym, które zostały opublikowane po 2014 r. (po prawdopodobnej dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania wytycznych *ESC/ERS 2015*).

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniu 29.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 12.: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania terapii epoprostenolem u pacjentów z portopulmonary arterial hypertension

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym i nadciśnieniem wrotnym, uniemożliwiającym przeszczepienie wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH)* • zesp. płucno-wątrobowy (wg ESC/ERS 2015: „TNP z PoPH nie powinny być mylone z zespołem płucno-wątrobowym, który charakteryzuje się nieprawidłowym poszerzeniem naczyń płuc

		i hipoksemią")
Interwencja	epoprostenol	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim badania opublikowane po 2013 r. 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne postery badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riocyguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 7). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W strategiach wyszukiwania stosowano ograniczenia czasowe (ostatnie 5 lat w bazie Medline, 2013 r.-29.05.2018 r. w bazie Embase, zaś w bazie The Cochrane Library nie stosowano ograniczeń czasowych ze względu na niewielką liczbę odnalezionych rekordów). Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 79 abstraktów. Jedna z odnalezionych publikacji spełniła kryteria włączenia do niniejszego opracowania:

- Awdish 2013* – prospektywne badanie obserwacyjne wśród pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby z nadciśnieniem wrotno-płucnym z historyczną grupą kontrolną (z rejestru REVEAL), u których stosowano dożylnie prostacykliny (w większości epoprostenol).

W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie ocenę jakościową badania *Swanson 2008*, na którym oparto rekomendację do stosowania epoprostenolu u pacjentów z nadciśnieniem wrotno-płucnym w wytycznych ESC/ERS 2015. Do badania *Kuo 1997* nie udało się uzyskać dostępu pełnotekstowego.

Ocena jakości badań

Swanson 2008 – badanie obserwacyjne retrospektywne, będące analizą przypadków z 13 lat (1994-2007) leczenia TNP z PoPH u 74 osób (zakres wieku 11-71 lat) za pomocą prostacyklin (m.in. epoprostenolu), ERA i PDE-5I. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IIID wg wytycznych Agencji tj. „poprawnie zaprojektowane retrospektywne kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.” W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 8/8 gwiazdek.

Awdish 2013 - analitycy Agencji zaklasyfikowali to badanie jako rodzaj IIIC wg wytycznych Agencji tj. poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną. W skali NOS dla oceny jakości badań kohortowych, w ocenie analityków Agencji, badanie to otrzymało 6/8 gwiazdek.

Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania włączonego do niniejszego opracowania, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu w nadciśnieniu płucno-wrotnym.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania Awdish 2013

Badanie	Metodyka	Populacja i interwencje
<p><i>Awdish 2013</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>b.d., zadeklarowano powiązania finansowe autorów badania z różnymi firmami farmaceutycznymi</p>	<p><u>Cel:</u> ocena charakterystyki i wyników leczenia kohorty pacjentów z nadciśnieniem wrotno-płucnym leczonych w latach 2002-2012 w jednym szpitalu.</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> badanie obserwacyjne</p>	<p>W badaniu z <i>Awdish 2013</i> wzięło udział 21 dorosłych (średni wiek: 55, SD=10) pacjentów z nadciśnieniem płucno-wrotnym, spełniających kryteria kwalifikacji do przeszczepu wątroby. Wszyscy pacjenci mieli wykonane cewnikowanie serca i postawioną diagnozę PoPH.</p> <p>Grupę kontrolną stanowiła kohorta 174 pacjentów (średni wiek: 53, SD=10) z rejestru REVEAL.</p> <p>Ocena stanu klinicznego pacjenta wg skali NYHA w momencie włączenia do badania wyniosła od stopnia I do III. Tylko 6% osób z grupy kontrolnej było w stanie IV NYHA. Obie grupy pacjentów były podobne do siebie ze względu na średnią wieku, rozkład płci, rasę i odsetek pacjentów znajdujących się w II i III klasie NYHA.</p> <p>Istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z badania <i>Awdish 2013</i> otrzymywał prostacykliny i.v. – 67% (głównie epoprostenol), niż pacjentów z rejestru REVEAL (31%) w 90 dniu terapii (p=0,002). Średnia dawka EPO podawanego i.v. wyniosła 20,8 ng/kg/min (SD=13,9)</p>

Wybrane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki z badania *Awdish 2013* w formie tabelarycznej (ich omówienia znajduje się pod tabelą).

Tabela 14. Wyniki leczenia pacjentów w badaniu Awdish 2013

Parametr	Pacjenci z badania <i>Awdish 2013</i> (N=21)	Pacjenci z grupy kontrolnej (N=174)	Wartość p*
Odsetek pacjentów otrzymujących prostacykliny i.v. w 90 dniu obserwacji	67%	31%	0,002
Odsetek pacjentów otrzymujących prostacykliny w inhalacji w 90 dniu obserwacji	5%	16%	0,32
Odsetek pacjentów otrzymujących PDE-5 w 90 dniu obserwacji	24%	65%	<0,001
Odsetek pacjentów otrzymujących ERA w 90 dniu obserwacji	5%	8%	1,00
Odsetek pacjentów otrzymujących prostacykliny i.v. w 365 dniu obserwacji	55%	35%	0,09
Odsetek pacjentów otrzymujących prostacykliny w inhalacji w 365 dniu obserwacji	10%	20%	0,37
Odsetek pacjentów otrzymujących PDE-5 w 365 dniu obserwacji	50%	71%	0,06
Odsetek pacjentów otrzymujących ERA w 365 dniu obserwacji	10%	14%	1,00
Średnie ciśnienie w tętnicach płucnych mmHg (SD)	46 (9)	49 (11)	0,23
Średnie ciśnienie w prawym przedsionku serca mmHg (SD)	9 (8)	9 (6)	1,00
Średni opór w łóżysku naczyń płucnych, b.d. nt. jednostki (SD)	13 (4)	9 (3)	<0,001
Średni rzut serca w momencie diagnozy, ml (SD)	6 (2)	5 (2)	0,20
Średni wskaźnik sercowy w momencie diagnozy, ml/m ² (SD)	2,8 (1,0)	2,7 (0,8)	0,60
Średni gradient przepływowy w momencie diagnozy, mmHg (SD)	32 (8)	40 (11)	0,001
Średni wynik 6MWD w momencie diagnozy, m	334 (82)	354 (125)	0,48
Odsetek przeżyć w czasie 2 lat od włączenia do badania	70%	67%	0,77
Odsetek przeżyć w czasie 5 lat od włączenia do diagnozy	71%	40%	0,02
Odsetek pacjentów hospitalizowanych ze wszystkich przyczyn od momentu włączenia do badania do 2 lat	35%	49%	0,29

*wyboldowano różnice istotne statystycznie

Pacjenci z badania *Awdish 2013* mieli istotnie statystycznie wyższy poziom ciśnienia zaklinowania w naczyniach płucnych niż pacjenci z rejestru REVEAL. Autorzy rejestru REVEAL wykonali dodatkową analizę wśród osób z ciśnieniem zaklinowania >15 mmHg, z której wynikało, że wysokie ciśnienie zaklinowania nie ma wpływu na uzyskane wnioski. Analiza wyników osób z badania *Awdish 2013*

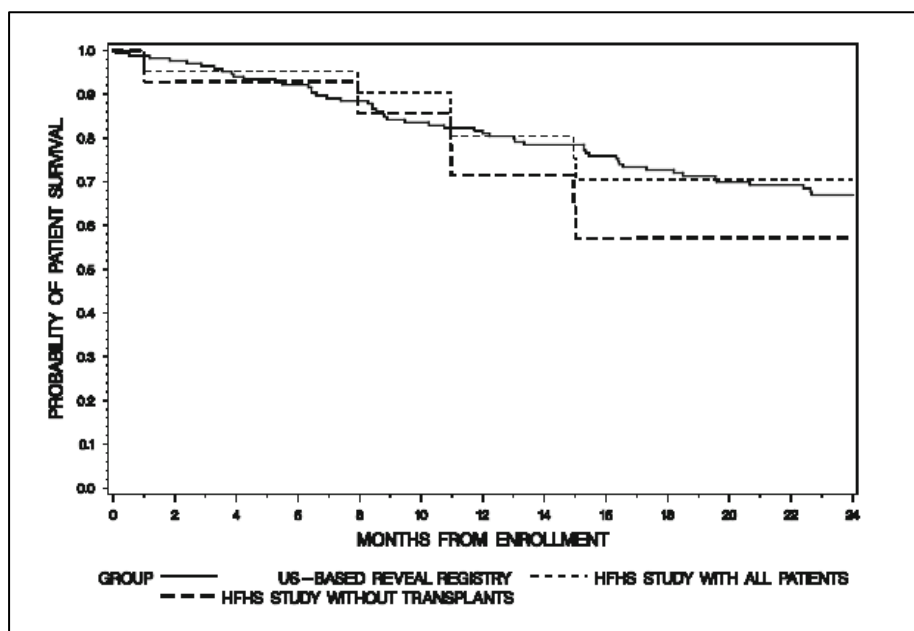
z ciśnieniem zaklinowania >15 mmHg wykazała, że osoby takie odnoszą istotne statystycznie korzyści z leczenia względem początku terapii (obniżenie średniego ciśnienia tętniczego w płucach i zmniejszenie oporu w naczyniach płucnych).

Poprawa wyników hemodynamicznych wśród pacjentów leczonych prostacyklinami (głównie epoprostenolem) z powodu nadciśnienia wrotno-płucnego i oczekujących na przeszczepienie wątroby pozwoliła, wg autorów, na wpisanie pacjentów na listę oczekujących na przeszczepienie oraz na przeniesienie tych pacjentów do kategorii niższego ryzyka w czasie leczenia.

Pomimo istotnie statystycznie wyższego odsetka osób z badania *Awdish 2013*, które w 90 dniu terapii otrzymywały leczenie prostacyklinami, niż grupa kontrolna, nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie:

- 2-letniego przeżycia pacjentów (przeżyło 70% w grupie z badania *Awdish 2013* i 67% w grupie kontrolnej, $p=0,77$),
- odsetka osób hospitalizowanych w czasie 2 lat ze wszystkich przyczyn (35% hospitalizowanych w grupie z badania *Awdish 2013* i 49% w grupie kontrolnej, $p=0,29$).

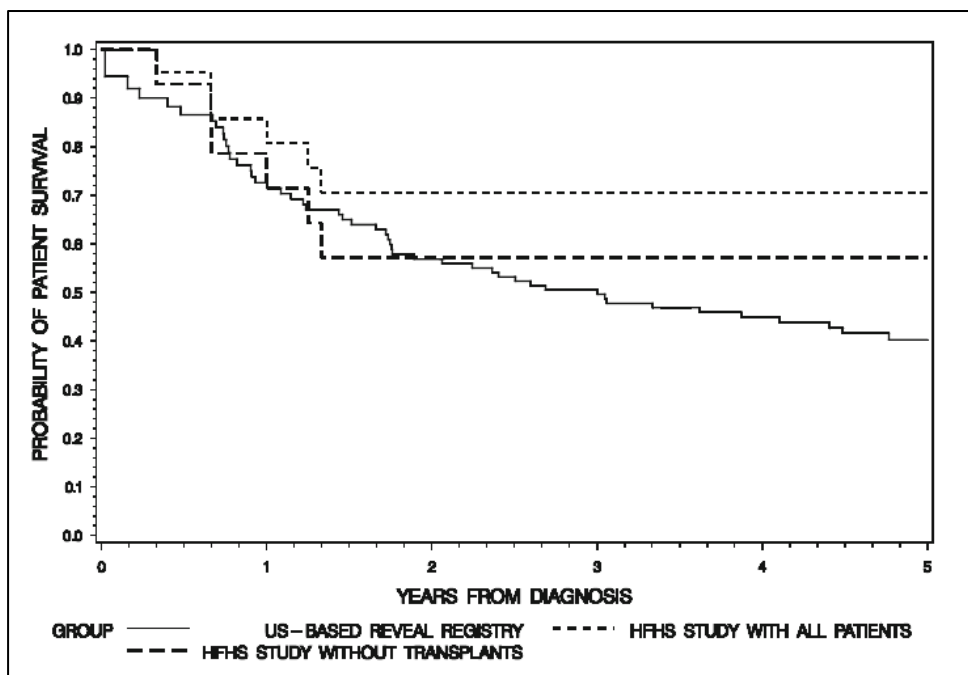
Poniżej przedstawiono wykres, na którym zaprezentowano krzywe przeżywalności Kaplana-Meiera w okresie 2 lat od momentu włączenia do leczenia w grupie z badania *Awdish 2013* – cienka linia przerywana i w grupie kontrolnej – ciągła linia.



Ryc. 1 Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera dla pacjentów z badania *Awdish 2013* i dla pacjentów z grupy kontrolnej w perspektywie 2 lat

Zanotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy obiema grupami, na korzyść grupy z badania *Awdish 2013*, w odsetku pacjentów, którzy przeżyli 5 lat od momentu zdiagnozowania choroby (71% z badania *Awdish 2013* i 40% z grupy kontrolnej, $p=0,02$).

Poniżej przedstawiono wykres, na którym zaprezentowano krzywe przeżywalności Kaplana-Meiera w okresie 5 lat od momentu włączenia do leczenia w grupie z badania *Awdish 2013* – cienka linia przerywana i w grupie kontrolnej – ciągła linia.



Ryc. 2 Krzywe przeżywalności Kaplana Meiera dla pacjentów z badania *Awdish 2013* i dla pacjentów z grupy kontrolnej w perspektywie 5 lat

Dodatkowa analiza wykazała, że w grupie osób, które nie otrzymały przeszczepienia wątroby prawdopodobieństwo przeżycia 2 i 5 lat od momentu diagnozy wyniosło 57% (gruba przerywana linia na obu wykresach powyżej).

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu stosowanego u dzieci

Ponieważ wytyczne ESC/ERS 2015 w dziale dot. terapii nadciśnienia płucnego u dzieci w zaleceniach odnośnie do stosowania epoprostenolu powołują się na 2 publikacje – *Lammers 2007* i *Barst 1999*, do niniejszego opracowania postanowiono włączyć badania odnoszące się do możliwości zastosowania epoprostenolu u dzieci opublikowane po 2014 r. (po prawdopodobnej dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania wytycznych ESC/ERS 2015).

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania epoprostenolu u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (wg ChPL Veletri: „Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu VELETRI u dzieci”) przeszukano w dniu 25.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 13: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. zastosowania epoprostenolu u dzieci

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)</i>)*
Interwencja	epoprostenol	epoprostenol w terapii skojarzonej
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> wykluczano opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> badania w jęz. polskim i angielskim opublikowane po 2014 r. 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty konferencyjne postery badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riociguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załączniku 8). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W strategiach wyszukiwań nie stosowano ograniczeń czasowych, jednak do analizy pełnych tekstów włączono jedynie te badania, które zostały opublikowane po 2014 r. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 452 abstraktów. Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszego opracowania.

W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie ocenę jakościową badań *Barst 1999* i *Lammers 2007*, na których oparto rekomendację do stosowania epoprostenolu u dzieci w wytycznych ESC/ERS 2015.

Ocena jakości badań

Barst 1999 – badanie obserwacyjne, będące analizą zarejestrowanych przypadków z 13 lat (1982-1995) leczenia TNP u 74 dzieci za pomocą blokerów kanału wapniowego i prostacyklin (jednak bez wyszczególnienia, czy konkretnie chodzi o epoprostenol). Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IVC wg wytycznych Agencji tj. „inne badanie grupy pacjentów”.

Lammers 2007 - badanie obserwacyjne, będące analizą 39 przypadków dzieci, leczonych epoprostenolem i.v. w klasie funkcjonalnej WHO III-IV. Analitycy Agencji uznali, że badanie to jest rodzaju IVA wg wytycznych Agencji tj. „seria przypadków – badanie pretest/posttest”.

6.3.21. Zmiana nr 21

Zakres zmiany

- Rozszerzenie kwalifikacji pacjentów o osoby, u których wystąpiły cechy istotnego uszkodzenia wątroby podczas leczenia sildenafilem w skojarzeniu z bosentanem w ramach doustnej terapii skojarzonej dwulekowej;
- wymóg przeprowadzenia ostrego testu wazoreaktywności dotyczy pacjentów z idiopatycznym, polekowym lub dziedzicznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Skutek Zmiany

- Umożliwienie zastosowania terapii skojarzonej macytentan + sildenafil w przypadku wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby;

Zgodność z ChPL

W pkt 4.2 ChPL wskazano, iż w przypadku zaburzeń wątroby, na podstawie danych farmakokinetycznych nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z TNP i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia macytentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub klinicznie znaczącym zwiększeniem aktywności aminotransferaz (ponad trzykrotnie większym niż wartość górnej granicy normy)”.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1*) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych nie zidentyfikowano odniesienia się do stosowania macytentanu z sildenafilem w opisanym wyżej przypadku.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, dodanie zapisu w kryteriach kwalifikacji dorosłych pacjentów do leczenia macytentanem w skojarzeniu z sildenafilem, dotyczącego pacjentów, u których wystąpiły cechy istotnego uszkodzenia wątroby podczas leczenia sildenafilem w skojarzeniu z bosentanem w ramach doustnej terapii skojarzonej dwulekowej jest zmianą zasadną. Ekspert wyjaśnia, że dotyczy to „situacji, w której u pacjenta leczonego sildenafilem i bosentanem konieczne jest odstawienie bosentanu z powodu uszkodzenia wątroby wywołanego tym lekiem. Macytentan jest lekiem z tej samej grupy terapeutycznej co bosentan nie wykazującym działania hepatotoksycznego stanowi więc dobrą alternatywę dla pacjentów z uszkodzeniem wątroby po bosentanie”. „Skuteczność działania macytentanu wykazano w wielośrodkowym badaniu randomizowanym i kontrolowanym placebo SERAPHIN.”

Według opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, „macytentan jest lekiem droższym niż bosentan. Jednak jest najtańszą obecnie dostępną opcją dla chorego nietolerującego bosentanu. Inne opcje to leki z grupy prostacyklin. Ponadto macytentan zmniejsza ryzyko hospitalizacji, czego nie wykazano dla bosentanu. Sumarycznie więc proponowana zmiana może więc zmniejszyć koszty płatnika”.

Również w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdela zmiana ta jest zasadna, gdyż „macytentan w przeciwieństwie do bosentanu nie zwiększa poziomu ALAT i ASPAT i nie uszkadza wątroby”. Ponadto, wprowadzając tę zmianę „będzie można stosować terapię skojarzoną sildenafilem i lekiem z grupy antagonistów receptora endoteliny

Takie połączenie jest skuteczne, co wykazało badanie SERAPHIN. Uzyskano zmniejszenie złożonego punktu końcowego obejmującego chorobowość i umieralność”. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela także wskazuje, że macytentan jest droższy niż bosentan.

W odniesieniu do wprowadzenia zapisu umożliwiającego kontynuację leczenia dorosłych pacjentów macytentanem w monoterapii, przypadku wystąpienia objawów nietolerancji sildenafilu, według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, jest to zasadna zmiana o charakterze technicznym. Ekspert podkreśla, iż oczywiste jest, że przy nietolerancji sildenafilu konieczne jest jego odstawienie i kontynuacja leczenia dobrze tolerowanego, a skuteczność macytentanu wykazano zarówno w monoterapii jak i terapii łączonej z sildenafilem.

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, zmiana ta może zmniejszyć koszty terapii, ponieważ zamiast dwóch leków będzie refundowany jeden.

Także według opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdela zmiana ta jest zasadna i ma charakter techniczny, wiąże się ze zmniejszeniem kosztów, gdyż zamiast dwóch leków refundowanych będzie jeden.

W odniesieniu do wykonywania ostrego testu wazoreaktywności, Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeck wskazuje, że zmiana jest zasadna i „ma charakter porządkujący. Dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”. Zmiana ta nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Także w opinii Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdela zmiana dotycząca wykonywania ostrego testu wazoreaktywności jest zasadna i nie wpłynie na budżet płatnika publicznego. „Zmiana ta może zmniejszyć liczbę pacjentów leczonych blokerami kanału wapniowego na podstawie fałszywie dodatniego wyniku testu reaktywności naczyń płucnych”. Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela, wskazuje, że zmiana ta: „dostosowuje zapisy programów do aktualnych standardów diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego. Z badań obserwacyjnych wynika, że test reaktywności tętnic płucnych przewiduje dobrą odpowiedź na leczenie blokerami kanału wapniowego jedynie w populacji pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym i polekowym nadciśnieniem płucnym. W innych przypadkach wykonanie testu jest bezzasadne, nie posiada on znaczenia w wyborze leczenia”.

6.3.22. Zmiana nr 22

Zakres zmiany: umożliwienie kontynuacji leczenia macytentanem w monoterapii w przypadku wystąpienia objawów nietolerancji leczenia sildenafilem w skojarzeniu z macytentanem.

Skutek zmiany:

Zgodność z ChPL

Kontynuacja leczenia macytentanem w monoterapii, przypadku wystąpienia objawów nietolerancji sildenafilu – jest to zmiana w obrębie wskazania zarejestrowanego - zgodnie z pkt 4.1 ChPL, lek dopuszczony jest do stosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w rozdziale 6.1.) odnaleziono jedne wytyczne dotyczące zarówno populacji osób dorosłych, jak i pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC / ERS) z 2015 roku, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Zgodnie z wytycznymi macytentan jest zalecany do stosowania w monoterapii tętniczego nadciśnienia płucnego, a także w ramach terapii łączonej z sildenafilem. Natomiast w wytycznych nie ma odniesienia do zastosowania monoterapii macytentanem po niepowodzeniu terapii skojarzonej sildenafilu z macytentanem.

Opinie ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana ta jest zasadna i ma charakter techniczny. Ekspert zaznacza, że „oczywiste jest, że przy nietolerancji sildenafilu konieczne jest jego odstawienie i kontynuacja leczenia dobrze tolerowanego”. Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopec uważa, że zmiana ta „może zmniejszyć koszty terapii, ponieważ zamiast dwóch leków będzie refundowany jeden”.

6.3.23. Zmiana nr 23

Zakres zmiany: usunięcie zapisu dotyczącego konieczności uzyskania pozytywnej opinii konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii w sprawie zwiększenia dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie jako alternatywy przejścia do terapii II rzutu określonej w programach lekowych leczenia TNP.

Skutek Zmiany: ułatwienie pacjentom z TNP dostosowanie dawki sildenafilu w monoterapii. Jest to zmiana organizacyjno-techniczna, niewymagająca oceny Agencji.

Opinia ekspertów

Według Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana ta jest zasadna i w wyjątkowych sytuacjach poprawi skuteczność leczenia. Ekspert wskazuje, iż „dawkowanie sildenafilu 40 mg 3 razy dziennie ogranicza się do pojedynczych przypadków, gdzie inne metody leczenia są nieskuteczne lub niemożliwe. Doświadczenie ośrodków tętniczego nadciśnienia płucnego leczących takich pacjentów jest wystarczająco duże, aby taką decyzję samodzielnie podjąć”. W opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopcia wprowadzenie tej zmiany nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Także Pani Prof. dr hab. Tatiana Mularek-Kubzdela uważa tę zmianę za zasadną, wskazując, że „zmiana ta może poprawić skuteczność leczenia. W badaniu SUPER wyższe dawki charakteryzowały się nieco większą skutecznością”. Natomiast nie powinna wpłynąć negatywnie na budżet płatnika, „gdyż zwiększenie dawek sildenafilu będzie się odbywać w zupełnie wyjątkowych okolicznościach, przy braku możliwości zastosowania innych droższych terapii”.

6.3.24. Zmiana nr 24

Zakres zmiany: Uwzględnienie przy stosowaniu sildenafilu w skojarzeniu z innymi lekami, u pacjentów dorosłych z TNP, możliwości zwiększenia dawki sildenafilu do 40 mg podawanych 3 razy po dziennie, w przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca, zgodnie z opisem programu

Skutek Zmiany

Ze względu na brak odniesień w ChPL, w rozdz. 4.2., do możliwości zwiększania dawki sildenafilu do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie, zmiana ta wprowadza możliwość eskalacji dawki sildenafilu stosowanego z innymi lekami, można uznać na niezgodne z zapisami ChPL (off-label).

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1*) odnaleziono jedne wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society (ESC / ERS)* z 2015 roku, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do zwiększenia dawki sildenafilu stosowanego w terapii skojarzonej.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana jest zasadna. Ekspert wskazuje, iż „dawkowanie sildenafilu 40 mg 3 razy dziennie ogranicza się do pojedynczych przypadków, gdzie inne metody leczenia są nieskuteczne lub niemożliwe”, a także zmiana ta „może w wyjątkowych sytuacjach poprawić skuteczność leczenia”. W opinii Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopia wprowadzenie tej zmiany nie wpłynie na budżet płatnika publicznego.

Według Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularak-Kubzdeli również zmiana ta jest zasadna i nie powinna wpłynąć negatywnie na budżet płatnika.

Badania

❖ Wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu stosowanego w większych dawkach niż zalecane w ChPL

Zgodnie z kartami Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających sildenafil i refundowanych w ramach programów lekowych leczenia TNP zalecane dawki sildenafilu wynoszą:

- u osób dorosłych: 20 mg trzy razy na dobę;
- u dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat:
 - o masie ciała ≤ 20 kg: 10 mg trzy razy na dobę,
 - o masie ciała > 20 kg: 20 mg trzy razy na dobę.

Nie należy stosować większych dawek niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Oceniana zmiana w programie lekowym nr B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” dotycząca możliwości eskalacji dawki sildenafilu stosowanego w terapii skojarzonej z innymi substancjami czynnymi w przypadku progresji choroby udokumentowanej badaniami nieinwazyjnymi i cewnikowaniem prawego serca do maksymalnie 3 razy po 40 mg dziennie jest zmianą dotyczącą pozarejestacyjnego (*off-label*) użycia leku.

W opinii analityków Agencji, literalny zapis zaproponowanych w programie lekowym B.68 zmian dotyczy możliwości eskalacji dawki sildenafilu stosowanego w połączeniu z bosentanem i prostacyklinami, tj. trójlekowych terapii: SIL+BOS+TRE / SIL+BOS+ILO / SIL+BOS+EPO. Dlatego niniejsze opracowanie zostało ukierunkowane na odnalezienie badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ww. terapii trójlekowych stosowanych w leczeniu TNP u dorosłych, dzieci i młodzieży, w których SIL stosowany byłby w wyższych dawkach niż określone w ChPL (do maksymalnie 40 mg 3 razy dziennie).

Wytyczne *ESC/ERS 2015* nie odnoszą się do dawkowania sildenafilu w terapiach trójlekowych.

W celu odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych randomizowanych badań kontrolnych oraz badań pierwotnych, odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii trójlekowej zawierającej sildenafil w wyższych niż zarejestrowane dawkach u osób dorosłych i dzieci przeszukano w dniach 23, 25 i 30.05.2018 r. bazy informacji naukowej Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań z niniejszego opracowania.

Tabela 14: Zastosowane kryteria włączenia i wykluczenia badań dot. możliwości eskalacji dawki sildenafilu w terapiach trójlekowych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe i dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym	przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne, <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> (CTEPH)*
Interwencja	terapia trójlekowa: <ul style="list-style-type: none"> • sildenafil+bosentan+treprostynil • sildenafil+bosentan+epoprostenol • sildenafil+bosentan+iloprost w której sildenafil był stosowany w wyższych dawkach niż zarejestrowane (do max 40 mg/3xdz.)	Nie ograniczono
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Punkty końcowe prezentowane łącznie dla schematów trójlekowych bez wyodrębnienia terapii trójlekowej SIL+BOS+TRE / SIL+BOS+ILO / SIL+BOS+EPO
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolnych i badania pierwotne 	<ul style="list-style-type: none"> • wykluczono opisy przypadków i serii przypadków
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania w jęz. polskim i angielskim 	<ul style="list-style-type: none"> • abstrakty konferencyjne • postery • badania, dla których nie były dostępne abstrakty

*CTEPH, mimo, że wg kryteriów ESC/ERS znajduje się w klasyfikacji TNP, to jest ono leczone riocyguatem po włączeniu do programu lekowego nr B74 „Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Zgodnie z ww. programem lekowym jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z tego programu lekowego, jest jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil), stąd postanowiono wykluczyć populację osób z CTEPH z niniejszego opracowania.

Dla jednoczesnego odnalezienia opracowań wtórnych i badań pierwotnych zastosowano czułą strategię w danej bazie informacji naukowej (zastosowane strategie przedstawiono w załącznikach: 1, 2 i 3). Zastosowane strategie różniły się w zależności od bazy, do jakiej były implementowane. W wyszukiwaniach nie stosowano ograniczeń czasowych. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniego przeglądu systematycznego, który odpowiadałby na zadane pytanie badawcze, niniejsze opracowanie zostanie oparte na odnalezionym przeglądzie systematycznym, z ewentualną aktualizacją, opartą o odnalezienie i opisanie badań pierwotnych, spełniających zadane kryteria włączenia i wykluczenia, jakie zostały opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest fakt, że wyszukiwania i selekcji badań dokonał jeden analityk.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2304 abstrakty. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego RCT, spełniającego kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie odnalezionych w wyniku przeszukiwania badań, w których stosowano terapie trójlekowe SIL+BOS+prostanoid, wraz z określeniem dawki SIL, jaka była w nich stosowana.

Tabela 15: Dawkowanie sildenafilu w schematach trójlekowych w badaniach włączonych do opracowania

Terapia trójlekowa	Odnalezione badania	Dawkowanie SIL
SIL+BOS+EPO	<i>Sitbon 2014</i>	20 mg 3 razy dziennie (<i>on-label</i>)
SIL+BOS+TRE	<i>Jacobs 2008</i>	Brak informacji

SIL+BOS+ILO	<i>Hoeper 2005</i> (badanie dodatkowe)	W razie nieskuteczności bosentanu dodawano sildenafil 25 mg 3-4 razy dziennie i zwiększono do 50 mg 3 razy dziennie u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na początkowe dawki
-------------	--	---

Należy mieć na uwadze, że badanie *Hoeper 2005* jest badaniem dodatkowym, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, ani do wcześniejszego opracowania Agencji (raportu nr AOTMiT-OT-434-27/2015).

Ponieważ żadne z odnalezionych badań nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, w opinii analityków Agencji brak jest dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sildenafilu w skojarzeniu z bosentanem i jednym z 3 prostanoidów (epoprostenolem, iloprostem lub treprostinilem) w dawkach większych niż zalecane w karcie ChPL w leczeniu TNP u dzieci i dorosłych.

6.3.25. Zmiana nr 25

Zakres zmiany: Zmiana w zakresie dawkowania epoprostenolu ze zgodnego z ChPL na dostosowany przez lekarza indywidualnie z ewentualnym zwiększeniem dawkowania wynikającym z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, EAPC.

Skutek Zmiany: mając na uwadze zapisy w ChPL dotyczące dostosowywania dawek, trudno stwierdzić na ile w tym przypadku skutki zmiany będą wykraczały poza ChPL.

Zgodność z ChPL

W Charakterystykach Produktów Lecznicych dotyczących leków, w których substancją czynną jest epoprostenol wskazano (rozdz. 4.2.) wskazano, iż Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Przedstawiono możliwe do zastosowania schematy dawkowania:

- podanie krótkotrwałe: W celu określenia szybkości długotrwałej infuzji należy dokonać oceny zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania leku przez obwodowe lub centralne dożycie żyłne. Infuzję należy rozpocząć od dawki 2 nanogramów/kg mc./min i zwiększać o 2 nanogramy/kg mc./min co 15 minut lub więcej, aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania farmakologicznego ograniczającego dalsze zwiększanie dawki. Jeśli stosowana początkowo dawka 2 nanogramy/kg mc./min nie jest tolerowana przez pacjenta, należy określić mniejszą tolerowaną przez pacjenta dawkę.
- długotrwała infuzja: Długotrwała infuzja powinna być rozpoczęta od dawki mniejszej o 4 nanogramy/kg mc./min od maksymalnej tolerowanej dawki, która została ustalona wcześniej, podczas określania zakresu dawek w trakcie krótkotrwałego podawania. Jeżeli maksymalna tolerowana dawka wynosi 5 nanogramów/kg mc./min lub mniej, długotrwałą infuzję należy rozpocząć od dawki 1 ng/kg mc./min.
- dostosowanie dawkowania: Zmiany szybkości długotrwałej infuzji powinny być dokonywane w oparciu o utrzymywanie się, nasilenie bądź ponowne wystąpienie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, lub w oparciu o wystąpienie działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem nadmiernych dawek.

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

W związku z powyższym, można uznać, iż zapisy w ChPL dopuszczają dostosowywanie przez lekarza indywidualnych dawek.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1.*) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące m.in. populacji osób dorosłych – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC / ERS) z 2015 roku, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

W odnalezionych wytycznych wskazano, iż leczenie epoprostenolem rozpoczyna się od dawki 2–4 ng/kg/min, którą zwiększa się w tempie ograniczonym przez działania niepożądane (zaczerwienienie skóry, bóle głowy, biegunka, bóle kończyn dolnych). Optymalna dawka bywa różna u poszczególnych pacjentów, u większości waha się w zakresie 20–40 ng/kg/min.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią Pana dr hab. n. med. Grzegorza Kopia, Przewodniczącego Sekcji Krążenia Płucnego, PTK, zmiana jest zasadna – „dawka leku będzie dostosowana indywidualnie do potrzeb pacjenta co zwiększy skuteczność terapii”. Ekspert doprecyzowuje, iż w ChPL „podane są ogólne schematy przedstawiające uśredniony sposób dawkowania stanowiący punkt odniesienia dla lekarzy leczących. Często jednak nie przystaje on do indywidualnej sytuacji pacjenta. W związku z tym pacjenci o wolniejszym postępie choroby lub źle tolerujący leczenie lub stosujący terapię wielolekową często będą pozostawieni na niższych dawkach niż przewidziane w charakterystyce produktu leczniczego, podczas gdy pacjenci charakteryzujący się agresywnym postępowaniem choroby będą potrzebowali większych dawek.”

Pan dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć uważa, że zmiana ta nie powinna wpłynąć na budżet płatnika publicznego, a nawet „możliwe, że ogólne koszty leczenia będą nawet mniejsze, np. z uwagi na krótszy czas osiągnięcia dawek docelowych w czasie hospitalizacji”.

Także według Pani Prof. dr hab. Tatiany Mularek-Kubzdeli zmiana ta jest zasadna i nie powinna mieć wpływu na koszty leczenia. Wskazano, iż „odpowiedź na leczenie jak i tolerancja prostanoidów podawanych parenteralnie jest zmienna osobniczo. Zarówno dawka początkowa jak i tempo jej eskalacji będą zależały od wyjściowego stanu pacjenta oraz cech indywidualnych. Pacjenci w zaawansowanym stadium choroby nie mogą oczekiwać wiele dni na zwiększenie dawki leku z uwagi na progresję choroby i stan bezpośredniego zagrożenia życia. Poza tym wolna eskalacja dawki wiąże się z długotrwałą kosztowną hospitalizacją. Z kolei chorzy z mniejszą progresją choroby lub ze złą tolerancją leku będą wymagać wolniejszej eskalacji dawki i pozostawienia ich na mniejszej dawce niż wynikało by to z CHPL”.

6.3.26. Zmiana nr 26

Zakres zmiany: wskazanie sytuacji, w których należy wykonać cewnikowanie serca w przypadku zmiany terapii.

Wytyczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję (szczegóły znajdują się w *rozdziale 6.1.*) odnaleziono jedno wytyczne dotyczące zarówno populacji osób dorosłych, jak i pediatrycznej – tzn. wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Respiratory Society* (ESC / ERS) z 2015 roku, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz jedno wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej – tzn. wytyczne amerykańskie *American Heart Association / American Thoracic Society* (AHA / ATS) z 2015 roku.

Zgodnie z wytycznymi, cewnikowanie prawego serca (RHC) jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania PAH, a także do oceny ciężkości zmian hemodynamicznych oraz wazoreaktywności krążenia płucnego u wybranych chorych. Jeśli wykonywane jest w doświadczonych ośrodkach, cechuje się małą częstością powikłań (1,1%) i śmiertelności (0,055%). U pacjentów z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF), a także u pacjentów z cechami dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej LV w badaniu echokardiograficznymi jednocześnie z RHC stosunkowo często powinno być dodatkowo wykonane cewnikowanie lewego serca.

Interpretacja badania hemodynamicznego powinna być dokonywana w kontekście obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych, w szczególności echokardiografii. Cewnikowanie serca powinno być wykonywane po zakończeniu innych badań tak, aby możliwa była odpowiedź na konkretne pytania, które mogą wynikać z tych badań i aby uniknąć niepotrzebnych procedur, w przypadku, gdy uzyskuje się alternatywą diagnozę.

Cewnikowanie prawego serca jest technicznie wymagającą procedurą, która wymaga bacznej uwagi na szczegóły, aby uzyskać klinicznie użyteczne informacje. Aby uzyskać wyniki o wysokiej jakości i aby procedura wiązała się z niską częstością powikłań u pacjentów, RHC powinno być wykonywane jedynie w ośrodkach referencyjnych.

Ponieważ cewnikowanie prawego serca (RHC) jest badaniem trudnym technicznie i obciążonym istotnym ryzykiem powikłań, zaleca się by u chorych z nadciśnieniem płucnym, badanie wykonywane było w ośrodkach referencyjnych, **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]**

Zgodnie z wytycznymi ESC/ ERS, cewnikowania prawego serca (RHC):

- jest wskazane w celu potwierdzenia rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) oraz oceny możliwości zastosowania swoistej terapii TNP **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności C]**
- należy rozważyć u pacjentów z TNP (grupa 1) w celu potwierdzenia skuteczności farmakoterapii **[klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności C]**
- należy wykonać u chorych z wrodzonymi przeciekami wewnątrzsercowymi w celu określenia możliwości korekcji wady **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności C]**
- należy wykonać u chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby lewego serca (grupa 2) lub choroby płuc (grupa 3), jeśli rozważa się przeszczepienie narządów **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności C]**
- można rozważyć u pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia płucnego i chorobą lewego serca lub chorobą płuc w celu postawienia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej **[klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności C]**
- jest wskazane we wszystkich przypadkach podejrzenia tętniczego nadciśnienia płucnego w przebiegu chorób tkanki łącznej CTD **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności C]**
- Nie jest zalecana w przypadku podejrzenia nadciśnienia płucnego u pacjentów z chorobami płuc, z wyjątkiem sytuacji, gdy oczekiwane są konsekwencje terapeutyczne (np. transplantacja płuc, alternatywne rozpoznanie, tj. PAH lub CTEPH, potencjalne włączenie do badania klinicznego) CTD **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności C]**

Jako ogólne cele cewnikowania serca u dzieci z nadciśnieniem płucnym, wytyczne AHA/ATS wskazują (1) potwierdzenie rozpoznania i ocenę nasilenia choroby; (2) ocenę reaktywności naczyń płucnych w ostrym teście wazodylatacyjnym przed rozpoczęciem leczenia; (3) ocenę odpowiedzi lub potrzeby zmian w terapii; (4) wykluczenie innych, potencjalnie uleczalnych, rozpoznań; (5) ocenę operacyjności jako części oceny pacjentów z zespołem systemowo-płucnym; i (6) pomoc przy rozważaniu przeszczepienia narządów (serca, czy serca i płuc).

- Zgodnie z wytycznymi AHA/ATS cewnikowanie serca powinno być wykonywane na etapie diagnozy przed rozpoczęciem terapii swoistej dla TNP **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]**;
- Wyjątki mogą obejmować krytycznie chorych pacjentów wymagających natychmiastowego rozpoczęcia zaawansowanych terapii **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]**;
- Cewnikowanie serca powinno obejmować ostry test wazodylatacyjnym chyba, że istnieją szczególne przeciwwskazania do zabiegu **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności A]**. Powtórzenie cewnikowania serca zalecane jest po 3 do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w celu oceny odpowiedzi lub w przypadku pogorszenia klinicznego **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]**;
- Wytyczne zalecają wykonywanie okresowo cewnikowania serca. Okresowe cewnikowania serca powinno być wykonywane podczas obserwacji w celu oceny rokowania oraz potencjalne zmiany terapii **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]**. Okresy między kolejnymi RHC powinny być wynikać z ocenie klinicznej, ale powinny uwzględniać pogorszenie kliniczne lub niepowodzenie leczenia w osiągnięciu poprawy **[klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności B]**.

7. Opinie ekspertów

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów, które odnoszą się ogólnie do proponowanych zmian w programach lekowych: B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)” oraz B.68: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

❖ Dr hab. n. med. Grzegorz Kopec – Przewodniczący Sekcji Krążenia Płucnego, PTK

„Przedstawione zmiany są długo oczekiwanym unowocześnieniem programów lekowych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego zarówno przez pacjentów jak i przez lekarzy. Dostosowują one w znacznej mierze standardy leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce do standardów europejskich. Dają możliwość skutecznego, podobnego jak w populacji dorosłych leczenia dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Proponuję akceptację wszystkich zapisów oraz drobne uzupełnienia w celu ułatwienia lekarzom posługiwania się programem:

1. Program B.31. Zdanie „Kryteria leczenia treprostynilem i iloprostem u dzieci zostały określone w punkcie A 2 oraz A 3, z zastrzeżeniem, że kryterium wieku nie stosuje się.” znajduje się w ramach punktu 2 „Terapia skojarzone – leczenie bosentanem w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi przewidzianymi do leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programów lekowych dotyczących TNP”. Można błędnie wnioskować, że iloprost lub treprostynil u dzieci mogą być stosowane tylko w terapii skojarzonej co w części przypadków nie będzie konieczne i niepotrzebnie zawyży koszty.

Konieczne jest uzupełnienie zdania „Kryteria leczenia treprostynilem i iloprostem u dzieci zostały określone w punkcie A 2 oraz A 3, z zastrzeżeniem, że kryterium wieku nie stosuje się” o zapis „treprostynil i iloprost mogą być też stosowane w monoterapii, jeśli spełniają kryteria określone w punkcie A2 z zastrzeżeniem, że kryterium wieku się nie stosuje.”

2. Program B.31. kolumna Badania Diagnostyczne 1.1.1 – przy NYHA dopisać w nawiasie (WHO)

Zmiana o charakterze ujednoczającym nazewnictwo; obie klasyfikacje (NYHA i WHO) są tożsame

3. Program B.31, kolumna Badania Diagnostyczne, punkt 1.1.1.2) proponuję dodać (podobnie jak w kryteriach kwalifikacji do leczenia epoprostenolem): badanie nie dotyczy chorych w IV klasie czynnościowej z klinicznymi objawami zdekompensowanej niewydolności prawej komory

Uzasadnienie: jest to grupa chorych którzy nie mogą z powodu ciężkości choroby poruszać się; zmiana ma charakter techniczny.”

❖ Prof. dr hab. n. med. Jacek Białkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej

„Generalnie zgadzam się z założeniami tego programu, porządkują temat i czynią zagadnienie znaczenie bliższe praktyce klinicznej.”

❖ Prof. dr hab. n. med. Tatiana Mularek-Kubzdela

W odniesieniu do proponowanych zapisów programu lekowego B.31.:

„Proponowane zmiany dostosowują program do aktualnie obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i są zgodne z wynikami najnowszych badań. Ich wprowadzenie powinno zwiększyć skuteczność leczenia, a co za tym idzie zwiększyć przeżycie chorych, bez istotnego wpływu na budżet. Jedyną zmianą, której nie uważam za konieczną to wprowadzenie konieczności cewnikowania serca przy zmianie terapii w obrębie terapii II rzutu przy zamianie bosentanu lub iloprostu na terapię treprostynilem lub epoprostenolem.”

W odniesieniu do zapisów programu lekowego B.31.:

8. Dane NFZ

W tabelach poniżej przedstawiono odpowiednio, przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia zestawienia danych dotyczące ogólnej liczby pacjentów z TNP objętych leczeniem w latach 2012-2018 w ramach ocenianych programów lekowych, jak również liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programów.

Jednakże mając na uwadze, że zapisy programów lekowych w zakresie terapii skojarzonej dla dorosłych dopuszczają korzystanie przez pacjenta z dwóch programów lekowych, przedstawione przez NFZ dane nie pozwalają na jednoznaczne określenie populacji chorych z TNP objętej programami.

Dane przedstawiono dla populacji ogólnej bez rozdzielnia na dorosłych i dzieci. Z przekazanych przez ekspertów klinicznych danych wynika, że aktualnie leczeniem tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach Programu B.31 i B.68 w Polsce objętych jest 64 dzieci.

Ze względu na krótki termin na realizację zlecenia nie możliwe było pozyskanie bardziej szczegółowych danych, jak np. zestawienia w podziale na poszczególne grupy wiekowe, czy stosowane schematy leczenia.

Zestawienie ogólnej liczby pacjentów z TNP objętych leczeniem w latach 2012-2018 w ramach ocenianych programów lekowych

	03.0001.331.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP)	03.0001.368.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIŁEM, EPOPROSTENOLEM I MACYTENTANEM (TNP)
2012	498	
2013	600	
2014	657	
2015	738	413
2016	591	625
2017	577	743
2018	486	705

Zestawienie liczby pacjentów otrzymujących w latach 2012-2018 leczenie poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” (kod świadczenia 03.0001.331.02 - LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (TNP))

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
5.08.09.0000008 BOSENTANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	233	307	343	393	366	311	264
5.08.09.0000029 ILOPROSTUM - I - INHALACJA (INHALANTION) - 0.001 MG	85	107	86	77	84	111	78
5.08.09.0000055 SILDENAFILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	205	238	245	246			
5.08.09.0000066 TREPROSTYNILUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	60	84	115	131	147	170	141
5.08.09.0000069 AMBRISENTANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG		9	16	19	17	13	10
5.08.09.0000082 TADALAFILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			3	8	8	6	

Zestawienie liczby pacjentów otrzymujących w latach 2015-2018 leczenie poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego – „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP)” (kod świadczenia 03.0001.368.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO SILDENAFIEM, EPOPROSTENOLEM I MACYTENTANEM (TNP))

	2015	2016	2018
5.08.09.0000055 SILDENAFILUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	406	621	695
5.08.09.0000093 EPOPROSTENOLUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	11	26	38
5.08.09.0000102 MACYTENTAN - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	26	161	
5.08.09.0000102 MACYTENTANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG			212

9. Źródła

- AHA/ATS 2015** Abman S.H. et al.: Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; Nov 24; 132(21): 2037-99
- AWA Veletri** Analiza weryfikacyjna ws. wniosku o objęcie refundacją leku Veletri (epoprostenol) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) epoprostenolem w terapii skojarzonej z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 oraz antagonistą receptorów endoteliny” – zlecenie nr 077/2017 w BIP Agencji.
- Awdish 2013** Awdish RLA et al: Early Initiation of Prostacyclin in Portopulmonary Hypertension: 10 Years of a Transplant Center's Experience, *Lung* (2013) 191:593–600
- Barst 1999** Barst RJ et al: Vasodilator Therapy for Primary Pulmonary Hypertension in Children, *Circulation*. 1999;99:1197-1208
- Barst 2003** Barst RJ et al: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension, *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.)
- Beghetti 2009** Beghetti M et al: Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study, *Br J Clin Pharmacol* / 68:6 / 948–955
- ChPL Bopaho** Charakterystyka produktu leczniczego Bopaho (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Bosentan Sandoz** Charakterystyka produktu leczniczego Bosentan Sandoz (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Granpidam** Charakterystyka produktu leczniczego Granpidam (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Opsumit** Charakterystyka produktu leczniczego Opsumit (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Remidia** Charakterystyka produktu leczniczego Remidia (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Remodulin** Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Revatio** Charakterystyka produktu leczniczego Revatio (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Sildenafil Zentiva** Charakterystyka produktu leczniczego Sildenafil Zentiva (data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Stayveer** Charakterystyka produktu leczniczego Stayveer (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Veletri** Charakterystyka produktu leczniczego Veletri (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- ChPL Ventavis** Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> data dostępu: 16.05.2018 r.)
- EI-Kersh 2016** EI-Kersh K et al: Rapid Inpatient Titration of Intravenous Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension: Safe and Tolerable, *American Journal of Therapeutics* 0, 1–5 (2016)
- ESC/ERS 2015** 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2016; 37: 67-119
- Grunig 2016** Grunig E et al: Safety, Tolerability and Clinical Effects of a Rapid Dose Titration of Subcutaneous Treprostinil Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Multi-Centre Trial, *Respiration* DOI: 10.1159/000450759

- Hislop 2011** Hislop AA et al: Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children, *Eur Respir J* 2011; 38: 70–77
- Hoepfer 2005** Koepfer MM et al: Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension, *Eur Respir J* 2005; 26: 858–863
- Jacobs 2008** Jacobs W et al: Addition of Prostanoids in Pulmonary Hypertension Deteriorating on Oral Therapy, *The Journal of Heart and Lung Transplantation* Volume 28, Number 3; 280-284
- Kelly 2017** Kelly LE et al: Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD005494. DOI: 10.1002/14651858.CD005494.pub4.
- Kuo 1997** Kuo PC et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension, *Transplantation*, 1997; 63: 604–606.
- Lammers 2007** Lammers AE et al: Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary Hypertension, *Heart* 2007 93: 739-743
- Obwieszczenie MZ** Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-04-26 (poz. 32), Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-05-01
- Pediatrics** *Pediatrics*, pod red. K. Kubickiej i W. Kawalec, rozdział 1 Rozwój fizyczny dzieci i młodzieży, B. Woynarowska, str. 4-5, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2004
- Rosenzweig 2005** Rozenzweig EB et al: Effects of Long-Term Bosentan in Children With Pulmonary Arterial Hypertension, *JACC* Vol. 46, No. 4, 2005, August 16, 2005:697–704
- Sabri 2017** Sabri MR et al: Comparison of the therapeutic effects and side effects of tadalafil and sildenafil after surgery in young infants with pulmonary arterial hypertension due to systemic-to-pulmonary shunts, *Cardiology in the Young* (2017), 27, 1686–1693
- Sitbon 2014** Sitbon O et al: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study, *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–1697
- Skoro-Sajer 2018** Skoro-Sajer N et al: Subcutaneous treprostinil in congenital heart diseaserelated pulmonary arterial hypertension, *Heart* 2018;0:1–5.
- Steinhorn 2016** Steinhorn RH et al.: Bosentan as Adjunctive Therapy for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Results of the Randomized Multicenter Placebo- Controlled Exploratory Trial, *Journal of pediatrics*; 2016; 90-96.e3
- Swanson 2008.** Swanson KL et al.: Survival in Portopulmonary Hypertension: Mayo Clinic Experience Categorized by Treatment Subgroups, *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 2445–2453
- Szczeklik 2017** Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2016, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017
- Tapson 2012** Tapson VF et al: Oral Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients on Background Endothelin Receptor Antagonist and/or Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Therapy (The FREEDOM-C Study) A Randomized Controlled Trial, *CHEST* 2012; 142(6):1383–1390
- Tapson 2013** Tapson VF et al: Oral Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Receiving Background Endothelin Receptor Antagonist and Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Therapy (The FREEDOM-C2 Study) A Randomized Controlled Trial, *CHEST* 2013; 144(3):952–958

10. Załączniki - strategie wyszukiwania

10.1. Załącznik 1

Strategia wyszukiwania badań do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej silenafil, bosentan i treprostynil

Baza Medline via PubMed (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	Search (((("treprostynil" [Supplementary Concept]) OR (treprostynil OR Orenitram OR Remodulin))) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer))) AND (((citrata, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh]) Filters: English; Polish	62
#32	Search (((("treprostynil" [Supplementary Concept]) OR (treprostynil OR Orenitram OR Remodulin))) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer))) AND (((citrata, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh]) Filters: English	61
#31	Search (((("treprostynil" [Supplementary Concept]) OR (treprostynil OR Orenitram OR Remodulin))) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer))) AND (((citrata, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])	75
#30	Search ("treprostynil" [Supplementary Concept]) OR (treprostynil OR Orenitram OR Remodulin)	481
#29	Search treprostynil OR Orenitram OR Remodulin	481
#28	Search "treprostynil" [Supplementary Concept]	281
#27	Search ("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer)	2448
#26	Search bosentan OR tracleer	2448
#25	Search "bosentan" [Supplementary Concept]	1634
#24	Search ((citrata, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh]	7122
#23	Search citrata, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate	7122
#21	Search "Sildenafil Citrate"[Mesh]	4961

Baza Embase via Ovid (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sildenafil/	19584
2	(sildenafil or aphrodisiac or edegra or ejertol or erectol or erilin or eroxim or granpidam or mysildecard or patrex or penegra or revatio or rigix or ripol or sildefil or sildenafil citrate or supra or viagra or vigan or vizarsin or zwagra).ab,kw,ti.	23802
3	1 or 2	34005
4	exp bosentan/	7638
5	(bosentan or tracleer or stayveer).ab,kw,ti.	3527
6	4 or 5	7861
7	exp treprostynil/	1025
8	(treprostynil or orenitram or remodulin or tyvaso or uniprost).ab,kw,ti.	904

9	7 or 8	1413
10	3 and 6 and 9	511
11	exp pulmonary hypertension/	71232
12	(pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*).ab,kw,ti.	58686
13	11 or 12	78359
14	10 and 13	507
15	limit 14 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	429

Baza The Cochrane Library (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees	606
#2	sildenafil	1345
#3	#1 or #2	1345
#4	bosentan	354
#5	treprostinil	113
#6	#3 and #4 and #5	13

10.2. Załącznik 2

Strategia wyszukiwania badań do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej sildenafil, bosentan i epoprostenol

Baza Medline via PubMed (w dn. 23 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search (((("Sildenafil Citrate"[Mesh]) OR (Sildenafil Citrate OR Citrate, Sildenafil OR Revatio OR Sildenafil OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR Sildenafil Lactate OR Lactate, Sildenafil OR Sildenafil Nitrate OR Nitrate, Sildenafil OR Desmethyl Sildenafil OR Sildenafil, Desmethyl OR Desmethyilsildenafil))) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (Bosentan OR Tracleer))) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR epoprostenol sodium salt, (5Z, 9alpha, 11alpha, 13E, 15S) isomer OR flolan))) AND (("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* OR pulmonary arterial hypertens* OR pulmonary artery hypertens* OR lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)) Filters: English; Polish	<u>114</u>
#29	Search (((("Sildenafil Citrate"[Mesh]) OR (Sildenafil Citrate OR Citrate, Sildenafil OR Revatio OR Sildenafil OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR Sildenafil Lactate OR Lactate, Sildenafil OR Sildenafil Nitrate OR Nitrate, Sildenafil OR Desmethyl Sildenafil OR Sildenafil, Desmethyl OR Desmethyilsildenafil))) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (Bosentan OR Tracleer))) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR epoprostenol sodium salt, (5Z, 9alpha, 11alpha, 13E, 15S) isomer OR flolan))) AND (("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* OR pulmonary arterial hypertens* OR pulmonary artery hypertens* OR lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))	<u>139</u>
#28	Search ("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* OR pulmonary arterial hypertens* OR pulmonary artery hypertens* OR lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)	<u>47608</u>
#27	Search pulmonary hypertens* OR pulmonary arterial hypertens* OR pulmonary artery hypertens* OR lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*	<u>47247</u>
#26	Search "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	<u>32368</u>

#24	Search ("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR epoprostenol sodium salt, (5Z, 9alpha, 11alpha, 13E, 15S) isomer OR flolan)	<u>12955</u>
#23	Search epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR epoprostenol sodium salt, (5Z, 9alpha, 11alpha, 13E, 15S) isomer OR flolan	<u>12955</u>
#22	Search Eporostenol OR PGI2 OR Prostaglandin I2 OR Prostacyclin OR Prostaglandin I(2) OR Epoprostanol OR PGX OR Epoprostenol Sodium OR Epoprostenol Sodium Salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S)-Isomer OR Flolan	<u>12955</u>
#21	Search "Epoprostenol"[Mesh]	<u>12386</u>
#19	Search ("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (Bosentan OR Tracleer)	<u>2448</u>
#18	Search Bosentan OR Tracleer	<u>2448</u>
#17	Search "bosentan" [Supplementary Concept]	<u>1634</u>
#15	Search ("Sildenafil Citrate"[Mesh]) OR (Sildenafil Citrate OR Citrate, Sildenafil OR Revatio OR Sildenafil OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR Sildenafil Lactate OR Lactate, Sildenafil OR Sildenafil Nitrate OR Nitrate, Sildenafil OR Desmethyl Sildenafil OR Sildenafil, Desmethyl OR Desmethyilsildenafil)	<u>7122</u>
#14	Search Sildenafil Citrate OR Citrate, Sildenafil OR Revatio OR Sildenafil OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR Viagra OR Acetildenafil OR Sildenafil Lactate OR Lactate, Sildenafil OR Sildenafil Nitrate OR Nitrate, Sildenafil OR Desmethyl Sildenafil OR Sildenafil, Desmethyl OR Desmethyilsildenafil	<u>7122</u>
#13	Search "Sildenafil Citrate"[Mesh]	<u>4961</u>

Baza Embase via Ovid (w dn. 23 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sildenafil/	19584
2	(Sildenafil or aphrodisil or edegra or ejertol or erectol or erilin or eroxim or granpidam or mysildecard or patrex or penegra or revatio or rigix or ripol or sildefil or sildenafil citrate or supra or viagra or vigain or vizarin or zwagra).ab,kw,ti.	23802
3	1 or 2	34005
4	exp bosentan/	7638
5	(Bosentan or stayveer or tracleer).ab,kw,ti.	3527
6	exp prostacyclin/	18287
7	(Prostacyclin or cycloprostin or epoprostenol or epoprostenol sodium or flolan or pgi2 or pgx or prostacyclin sodium or prostaglandin i 2 or prostaglandin I2 or prostaglandin x or veletr).ab,kw,ti.	16737
8	4 or 5	7861
9	6 or 7	24557
10	3 and 8 and 9	1804
11	exp pulmonary hypertension/	71232
12	(Pulmonary hypertension or essential pulmonary hypertension or familial primary pulmonary hypertension or hypertension, pulmonary or hypertension,lung or hypertensive pulmonary vascular disease or idiopathic pulmonary arterial hypertension or lung arterial hypertension or lung artery hypertension or lung hypertension or primary pulmonary hypertension or pulmonary arterial hypertension or pulmonary artery hypertension or pulmonary fixed hypertension or pulmonary hypertensive disease or pulmonary hypertensive diseases or pulmonary hypertensive disorder or pulmonary hypertensive disorders).ab,kw,ti.	58674
13	11 or 12	78385
14	10 and 13	1755
15	limit 14 to (english or polish)	1573
16	limit 15 to human	1542
17	limit 16 to (article-in-press status or embase status or in-process status)	1476

Baza The Cochrane Library (w dn. 23 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees	606
#2	Sildenafil Citrate or Citrate, Sildenafil or Revatio or Sildenafil or Homosildenafil or Hydroxyhomosildenafil or Viagra or Acetildenafil or Sildenafil Lactate or Lactate, Sildenafil or Sildenafil Nitrate or Nitrate, Sildenafil or Desmethyl Sildenafil or Sildenafil, Desmethyl or Desmethylsildenafil (Word variations have been searched)	1356
#3	#1 OR #2	1356
#4	Bosentan or Tracleer (Word variations have been searched)	354
#5	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	505
#6	Epoprostenol or PGI2 or Prostaglandin I2 or Prostacyclin or Prostaglandin I (2) or Epoprostanol or PGX or Epoprostenol Sodium or Epoprostenol Sodium Salt, (5Z,9alpha,11alpha,13E,15S) -Isomer or Flolan (Word variations have been searched)	2485
#7	#5 OR #6	2567
#8	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	749
#9	pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens* (Word variations have been searched)	5743
#10	#9 OR #10	5749
	#3 AND #4 AND #7 AND #10	32

10.3. Załącznik 3

Strategia wyszukiwania badań do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej zawierającej bosentan, sildenafil i iloprost u dorosłych i dzieci

Baza Medline via PubMed (w dn. 30 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#21	Search ((((((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer))) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR (Iloprost OR ciloprost OR ventavis)) Filters: Publication date from 2016/01/22 to 2018/05/30; Polish; English	8
#19	Search ((((((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) AND (("bosentan"[Supplementary Concept]) OR (bosentan OR traveler))) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR (Iloprost OR iloprost OR ventralis)) Filters: Publication date from 2016/01/22 to 2018/05/30; Polish	0
#18	Search ((((((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer))) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR (Iloprost OR ciloprost OR ventavis)) Filters: Publication date from 2016/01/22 to 2018/05/30; Polish	0
#17	Search ((((((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer))) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR (Iloprost OR ciloprost OR ventavis)) Filters: Publication date from 2016/01/22 to 2018/05/30	11
#16	Search ((((((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) AND (("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer))) AND ("Iloprost"[Mesh]) OR (Iloprost OR ciloprost OR ventavis))	111
#15	Search ("Iloprost"[Mesh]) OR (Iloprost OR ciloprost OR ventavis)	2730
#14	Search Iloprost OR ciloprost OR ventavis	2730
#13	Search "Iloprost"[Mesh]	1956

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search ("bosentan" [Supplementary Concept]) OR (bosentan OR tracleer)	2448
#9	Search bosentan OR tracleer	2448
#8	Search "bosentan" [Supplementary Concept]	1634
#5	Search ((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh]	7127
#4	Search citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate	7127
#3	Search "Sildenafil Citrate"[Mesh]	4963

Baza Embase via Ovid (w dn. 30 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sildenafil/	19604
2	(sildenafil or aphrodisiac or edegra or ejertol or erectol or erilin or eroxim or granpidam or mysildecard or patrex or penegra or revatio or rigix or ripol or sildefil or sildenafil citrate or supra or viagra or vigain or vizarsin or zwagra).ab,kw,ti.	23830
3	1 or 2	34046
4	exp bosentan/	7649
5	(bosentan or tracleer or stayveer).ab,kw,ti.	3530
6	4 or 5	7872
7	exp iloprost/	6539
8	(iloprost or ciloprost or ventavis or ilomedin\$ or iloprost trometamol or iloprost tromethamine).ab,kw,ti.	3232
9	7 or 8	6769
10	3 and 6 and 9	1531
11	limit 10 to (human and (article-in-process status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2016 -Current")	142

Baza The Cochrane Library (w dn. 30 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees	606
#2	sildenafil	1344
#3	#1 or #2	1344
#4	bosentan	354
#5	MeSH descriptor: [Iloprost] explode all trees	175
#6	iloprost	414
#7	#5 or #6	414
#8	#3 and #4 and #7	28

Baza Embase via Ovid (w dn. 23 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	((treprostynil or treprostiniil sodium) and pulmonary arterial hypertension).af.	0
2	((treprostynil or treprostiniil sodium) and pulmonary arterial hypertension).af	0
3	((treprostynil or treprostiniil sodium) and pulmonary arterial hypertension).af.	0
4	treprostiniil	1025
5	treprostiniil	1025
6	treprostiniil	1025
7	treprostiniil	1025
8	endothelin receptor antagonist/ or prostacyclin/ or pulmonary hypertension/ or idiopathic disease/ or patient/	1563380
9	pulmonary hypertension/ or patient/	1528840
10	pulmonary hypertension/	64912
11	pulmonary hypertension/	64912
12	pulmonary hypertension/	64912
13	pulmonary hypertension/	64912
14	pulmonary hypertension/	64912
15	pulmonary hypertension/	64912
16	pulmonary hypertension/	64912
17	pulmonary hypertension/	64912
18	pulmonary hypertension/	64912
19	pulmonary hypertension/	64912
20	pulmonary hypertension/	64912
21	pulmonary hypertension/	64912
22	European/ or prostacyclin/ or society/ or pulmonary hypertension/ or pulmonary artery/ or patient/	1923018
23	pulmonary hypertension/ or patient/	1528840
24	pulmonary hypertension/ or patient/ or hereditary arterial pulmonary hypertension.mp.	1528840
25	prostacyclin/ or pulmonary hypertension/ or idiopathic disease/ or idiopathic arterial pulmonary hypertension.mp. or patient/	1560288
26	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1944582
27	4 or 5 or 6 or 7	1025
28	26 and 27	912
29	limit 28 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	595

Baza The Cochrane Library (w dn. 23 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	treprostiniil	113
#2	treprostiniil sodium	13
#3	idiopathic arterial pulmonary hypertension	230
#4	hereditary arterial pulmonary hypertension	28
#5	pulmonary arterial hypertension	0
#6	pulmonary hypertension	4312

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	pulmonary hypertensive disorder	133
#8	pulmonary hypertensive disease	341
#9	pulmonary fixed hypertension	978
#10	pulmonary artery hypertension	1397
#11	lung hypertension	3043
#12	lung artery hypertension	930
#13	lung arterial hypertension	958
#14	hypertension, Pulmonary	4312
#15	hypertension, Pulmonary	4312
#16	Familial Primary Pulmonary Hypertension	111
#17	Hypertension, Pulmonary	4312
#18	arterial pulmonary hypertension	2011
#19	hereditary arterial pulmonary hypertension	28
#20	idiopathic arterial pulmonary hypertension	230
#21	#1 or #2	113
#22	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	5603
#23	#21 and #22	94

10.5. Załącznik 5

Strategia wyszukiwania badań do oceny bezpieczeństwa bosentantu stosowanego u dzieci o masie ciała równej lub mniejszej niż 20 kg

Baza Medline via PubMed (w dn. 30 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (((((((((stayveer) OR bopaho) OR bosentan sandoz)) OR bosentan) OR "bosentan" [Supplementary Concept])) AND (("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))) AND (((((neonat*) OR newborn) OR infant) OR child*) OR children) OR adolescent*) Filters: Publication date from 2003/01/01 to 2018/05/30	219
#16	Search (((((((((stayveer) OR bopaho) OR bosentan sandoz)) OR bosentan) OR "bosentan" [Supplementary Concept])) AND (("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))) AND (((((neonat*) OR newborn) OR infant) OR child*) OR children) OR adolescent*)	224
#15	Search (((((neonat*) OR newborn) OR infant) OR child*) OR children) OR adolescent*	4025671
#11	Search (((((((((stayveer) OR bopaho) OR bosentan sandoz)) OR bosentan) OR "bosentan" [Supplementary Concept])) AND (("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))	1180
#10	Search (((((((((stayveer) OR bopaho) OR bosentan sandoz)) OR bosentan) OR "bosentan" [Supplementary Concept]	2447
#9	Search ((stayveer) OR bopaho) OR bosentan sandoz	0
#8	Search ("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)	47661
#4	Search bosentan	2447
#3	Search "bosentan" [Supplementary Concept]	1634

Baza Embase via Ovid (w dn. 30 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	bosentan.ab,kw,ti	6783
#2	stayveer.ab,kw,ti.	0
#3	bopaho.ab,kw,ti.	0
#4	bosentan sandoz.ab,kw,ti.	0
#5	pulmonary hypertens*.ab,kw,ti.	98001
#6	pulmonary arterial hypertens*.ab,kw,ti.	32500
#7	pulmonary artery hypertens**".ab,kw,ti.	3598
#8	lung arterial hypertens**".ab,kw,ti.	1
#9	lung artery hypertens**".ab,kw,ti	0
#10	lung hypertens**".ab,kw,ti.	90
#11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	119693
#12	1 or 2 or 3 or 4	6783
#13	11 and 12	3351
#14	neonat**".ab,kw,ti.	635740
#15	newborn.ab,kw,ti.	288581
#16	infant.ab,kw,ti.	410870
#17	adolescent**".ab,kw,ti.	596869
#18	(children or child*).ab,kw,ti.	3288848
#19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	4525723
#20	13 and 19	395
#21	remove duplicates from 20	232

Baza The Cochrane Library (w dn. 30 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	bosentan	354
#2	stayveer	0
#3	bopaho	0
#4	bosentan sandoz	1
#5	#1 or #2 or #3 or #4	354
#6	pulmonary hypertens*	4430
#7	pulmonary arterial hypertens*	2043
#8	pulmonary artery hypertens*	1433
#9	lung arterial hypertens*	982
#10	lung artery hypertens*	947
#11	lung hypertens*	3150
#12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	5714
#13	#5 and #12	227
#14	neonat*	25412
#15	newborn	23076
#16	infant	44640
#17	child*	130758
#18	children	81452

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	adolescent*	12335
#20	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	227246
#21	#13 and #20	50

10.6. Załącznik 6

Strategia wyszukiwania badań do oceny skuteczności i bezpieczeństwa sildenafilu stosowanego w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia z TNP (wskazanie pozarejestryjne)

Baza Medline via PubMed (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search ((neonat* OR newborn OR infant)) AND (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))) AND (((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) Filters: English; Polish	265
#18	Search ((neonat* OR newborn OR infant)) AND (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))) AND (((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh])) Filters: English	265
#17	Search ((neonat* OR newborn OR infant)) AND (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))) AND (((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh]))	290
#16	Search neonat* OR newborn OR infant	1330843
#15	Search (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*))) AND (((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh]))	1587
#11	Search ("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)	47618
#10	Search pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*	47257
#9	Search "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	32378
#6	Search ((citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate)) OR "Sildenafil Citrate"[Mesh]	7122
#5	Search citrate, sildenafil OR revatio OR sildenafil OR homosildenafil OR hydroxyhomosildenafil OR viagra OR acetildenafil OR sildenafil lactate	7122
#3	Search "Sildenafil Citrate"[Mesh]	4962

Baza Embase via Ovid (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sildenafil/	19584
2	(sildenafil or aphrodisiac or edegra or ejertol or erectol or erilin or eroxim or granpidam or mysildecard or patrex or penegra or revatio or rigix or ripol or sildefil or sildenafil citrate or supra or viagra or vigin or vizarsin or zwagra).ab,kw,ti.	23802
3	1 or 2	34005
4	exp pulmonary hypertension/	71232

5	(pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*).ab,kw,ti.	58686
6	4 or 5	78359
7	3 and 6	6229
8	(neonat* or newborn or infant).ab,kw,ti.	450076
9	7 and 8	554
10	limit 9 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	393

Baza The Cochrane Library (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees	606
#2	sildenafil	1345
#3	#1 or #2	1345
#4	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	749
#5	pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*	5714
#6	#4 or #5	5720
#7	#3 and #6	370
#8	neonat* or newborn* or infant*	61391
#9	#7 and #8	61

10.7. Załącznik 7

Strategia wyszukiwania badań do oceny skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu w tętnicznym nadciśnieniu płucnym uniemożliwiającym przeszczepienie wątroby u pacjentów z porto-pulmonary arterial hypertension

Baza Medline via PubMed (w dn. 29 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search (((("Hypertension, Portal"[Mesh]) OR (porto\$pulmonary hypertens* OR Hypertensions, Portal OR Portal Hypertension\$ OR Cruveilhier\$Baumgarten Syndrome OR Cruveilhier\$Baumgarten))) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan)) Filters: published in the last 5 years; Humans; English; Polish	9
#16	Search (((("Hypertension, Portal"[Mesh]) OR (porto\$pulmonary hypertens* OR Hypertensions, Portal OR Portal Hypertension\$ OR Cruveilhier\$Baumgarten Syndrome OR Cruveilhier\$Baumgarten))) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan)) Filters: Humans; English; Polish	79
#15	Search (((("Hypertension, Portal"[Mesh]) OR (porto\$pulmonary hypertens* OR Hypertensions, Portal OR Portal Hypertension\$ OR Cruveilhier\$Baumgarten Syndrome OR Cruveilhier\$Baumgarten))) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan)) Filters: English; Polish	119
#14	Search (((("Hypertension, Portal"[Mesh]) OR (porto\$pulmonary hypertens* OR Hypertensions, Portal OR Portal Hypertension\$ OR Cruveilhier\$Baumgarten Syndrome OR Cruveilhier\$Baumgarten))) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan)) Filters: English	119
#13	Search (((("Hypertension, Portal"[Mesh]) OR (porto\$pulmonary hypertens* OR Hypertensions, Portal OR Portal Hypertension\$ OR Cruveilhier\$Baumgarten Syndrome OR Cruveilhier\$Baumgarten))) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2	137

	OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan))	
#12	Search ("Hypertension, Portal"[Mesh]) OR (porto\$pulmonary hypertens* OR Hypertensions, Portal OR Portal Hypertension\$ OR Cruveilhier\$Baumgarten Syndrome OR Cruveilhier\$Baumgarten)	31137
#11	Search porto\$pulmonary hypertens* OR Hypertensions, Portal OR Portal Hypertension\$ OR Cruveilhier\$Baumgarten Syndrome OR Cruveilhier\$Baumgarten	31137
#10	Search "Hypertension, Portal"[Mesh]	24650
#6	Search ("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan)	17465
#5	Search epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan	17465
#4	Search "Epoprostenol"[Mesh]	12386

Baza Embase via Ovid (w dn. 29 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp prostacyclin/	18296
2	(cycloprostin or epoprostenol or epoprostenol sodium or flolan or pgi2 or pgx or prostacyclin sodium or prostaglandin i 2 or prostaglandin I2 or prostaglandin x or veletri).ab,kw,ti.	8182
3	1 or 2	20899
4	portopulmonary hypertension/	728
5	(porto\$pulmonary hypertens* or portal hypertens* or "PoPH" or Cruveilhier\$Baumgarten).ab,kw,ti.	21273
6	4 or 5	21481
7	3 and 6	396
8	limit 7 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	258
9	limit 8 to (human and (article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2013 -Current")	62

Baza The Cochrane Library (w dn. 29 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	505
#2	epoprostenol or epoprostenol sodium	604
#3	porto\$pulmonary hypertension or portal hypertens* or "PoPH" or Cruveilhier\$Baumgarten	1656
#4	#1 or #2	604
#5	#4 and #3	8

10.8. Załącznik 8

Strategia wyszukiwania badań do oceny skuteczności i bezpieczeństwa epoprostenolu stosowanego u dzieci

Baza Medline via PubMed (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search ((children OR child OR kid OR kids OR p\$ediatr* OR baby OR babies OR infant OR newborn OR neonat* OR juvenile OR toddler*)) AND (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung	313

	hypertens*)) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan))) Filters: English; Polish	
#9	Search ((children OR child OR kid OR kids OR p\$ediatr* OR baby OR babies OR infant OR newborn OR neonat* OR juvenile OR toddler*)) AND (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan))) Filters: English	312
#8	Search children OR child OR kid OR kids OR p\$ediatr* OR baby OR babies OR infant OR newborn OR neonat* OR juvenile OR toddler*	2978080
#7	Search (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND (("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan)))	1977
#6	Search (((("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)) OR "Hypertension, Pulmonary"[Mesh])	47618
#5	Search ("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) OR (pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*)	47618
#4	Search "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	32378
#3	Search ("Epoprostenol"[Mesh]) OR (epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan)	17464
#2	Search epoprostenol OR PGI2 OR prostaglandin i2 OR prostacyclin OR prostaglandin i (2) OR epoprostenol OR PGX OR epoprostenol sodium OR flolan	17464
#1	Search "Epoprostenol"[Mesh]	12386

Baza Embase via Ovid (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(cycloprostin or epoprostenol or epoprostenol sodium or flolan or pgi2 or pgx or prostacyclin sodium or prostaglandin i 2 or prostaglandin I2 or prostaglandin x or veletri).ab,kw,ti.	8183
2	exp pulmonary hypertension/	71232
3	(pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*).ab,kw,ti.	58686
4	2 or 3	78359
5	1 and 4	1506
6	(children or child or kid or kids or p\$ediatr* or baby or babies or infant or newborn or neonat* or juvenile or toddler*).ab,kw,ti.	1764835
7	5 and 6	187
8	limit 7 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish))	117

Baza The Cochrane Library (w dn. 25 05 2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Epoprostenol] explode all trees	505
#2	epoprostenol or epoprostenol sodium	604
#3	#1 or #2	604
#4	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	749
#5	pulmonary hypertens* or pulmonary arterial hypertens* or pulmonary artery hypertens* or lung arterial hypertens* or lung artery hypertens* or lung hypertens*	5714

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	#4 or #5	5720
#7	#3 and #6	140
#8	children or child or kid or kids or p\$ediatric* or baby or babies or infant or newborn or neonat* or juvenile or toddler*	148898
#9	#7 and #8	22