



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego
Uptravi (seleksypag)
w ramach programu lekowego
„Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego
(TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.63.2019

Data ukończenia: 22 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

6MWT	test 6-minutowego marszu ang. 6 Minute Walk Test
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Grup
BOS	bosentan
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCB	antagoniści wapnia ang. calcium channel blocker
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EAU	European Association of Urology
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń ang. event-free survival
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPO	epoprostenol
ERA	antagonista receptora endoteliny ang. endothelin receptor antagonists
ESMO	European Society for Medical Oncology
FC - WHO	klasy czynnościowe wg WHO ang. World Health Organization functional classification
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ILO	iloprost
inhibitor PDE – 5i	inhibitory fosfodiesterazy typu 5

IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MAC	macytentan
MD	różnica średnich (mean difference)
MSKCC	skala stopnia ryzyka niepomyślnego rokowania (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne ang. Pulmonary arterial hypertension
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PVR	zmiana naczyniowego oporu płucnego ang. pulmonary vascular resistance
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCC	rak nerkowokomórkowy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RMP	plan zarządzania ryzykiem ang. Risk Management Plan
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEL	seleksypag
SIL	sildenafil
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ang. Treatment Emergent Adverse Event
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
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne

TRE	treprostynil
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	55
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	55

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	55
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
11.	Kluczowe informacje i wnioski	80
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	84
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła.....	86
15.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 12.11.2019 r.
PLR.4600.810.2017.15.KK; PLR.4600.811.2017.15.KK;
PLR.4600.812.2017.15.KK; PLR.4600.813.2017.15.KK;
PLR.4600.814.2017.15.KK; PLR.4600.815.2017.15.KK;
PLR.4600.816.2017.15.KK; PLR.4600.817.2017.15.KK;
PLR.4600.810.2018.15.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932758;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 200 mcg, 1 opak. 140 tabl. powl., EAN 7640111932833;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932765;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932772;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 800 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932789;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1000 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932796;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932802;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932819;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932826;

Wnioskowane wskazanie: W ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen Cilag Polska Sp. z o. o.
ul. Ilżycka 24
02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.11.2019 r., znaki PLR.4600.810.2017.15.KK; PLR.4600.811.2017.15.KK; PLR.4600.812.2017.15.KK; PLR.4600.813.2017.15.KK; PLR.4600.814.2017.15.KK; PLR.4600.815.2017.15.KK; PLR.4600.816.2017.15.KK; PLR.4600.817.2017.15.KK; PLR.4600.810.2018.15.KK (data wpływu do AOTMiT 12.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932758;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 200 mcg, 1 opak. 140 tabl. powł., EAN 7640111932833;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932765;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932772;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 800 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932789;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 1000 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932796;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 1200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932802;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 1400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932819;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powł., 1600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932826;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.12.2019 r., znak OT.4331.63.2019.AS.11. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.12.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [redacted], Kraków, listopad 2019
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [redacted] Kraków, listopad 2019
- Analiza ekonomiczna dla leku Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [redacted], Kraków, listopad 2019
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Uptravi® (seleksypag) stosowany w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz antagonistą receptorów endoteliny w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, [redacted], Kraków, listopad 2019

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932758; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 200 mcg, 1 opak. 140 tabl. powł., EAN 7640111932833; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932765; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932772; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 800 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932789; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 1000 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932796; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 1200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932802; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 1400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932819; Uptravi, <i>seleksypag</i> , tabl. powł., 1600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powł., EAN 7640111932826;
Kod ATC	B01AC27
Substancja czynna	seleksypag
Wnioskowane wskazanie	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)
Dawkowanie	<p><i>Indywidualne dobieranie dawki</i></p> <p>U każdego pacjenta należy indywidualnie dobrać dawkę do największej tolerowanej dawki, która może wynosić od 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę do 1 600 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę (indywidualna dawka podtrzymująca).</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 200 mikrogramów podawana dwa razy na dobę, w odstępie około 12 godzin. Dawka jest zwiększana w przyrostach o 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę, zwykle w odstępach tygodniowych. Na początku leczenia i przy każdym zwiększeniu dawki zaleca się przyjmowanie pierwszej dawki wieczorem. Podczas zwiększania dawki mogą wystąpić niektóre działania niepożądane, odzwierciedlające mechanizm działania produktu leczniczego Uptravi (takie jak ból głowy, biegunka, nudności i wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienie twarzy). Zwykle są one przemijające i można je ograniczyć stosując leczenie objawowe. Jednak jeśli dawka pacjenta została zwiększona do dawki, której pacjent nie może tolerować, dawkę należy zmniejszyć do poprzedniej tolerowanej wielkości dawki.</p> <p>U pacjentów, u których ograniczenie zwiększania dawki było spowodowane innymi przyczynami niż wystąpienie reakcji niepożądanych, odzwierciedlających mechanizm działania produktu leczniczego Uptravi, można rozważyć podjęcie drugiej próby zwiększania dawki do największej dawki indywidualnie tolerowanej aż do maksymalnej dawki 1 600 mikrogramów dwa razy na dobę.</p> <p><i>Indywidualna dawka podtrzymująca</i></p> <p>Należy utrzymać największą tolerowaną dawkę stosowaną w okresie dobierania dawki. Jeśli w miarę upływu czasu leczenie przestaje być tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego i (lub) zmniejszenie dawki do poprzedniej tolerowanej dawki.</p>
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Seleksypag jest selektywnym agonistą receptorów IP różniącym się od prostacykliny i jej analogów. Seleksypag jest hydrolizowany przez CES1 przekształcając się do swojego czynnego metabolitu, który działa około 37-krotnie silniej niż seleksypag. Seleksypag i czynny metabolit wykazują duże powinowactwo do agonistów receptorów IP, o dużej wybiórczości do receptorów IP w porównaniu do innych receptorów prostanoidów (EP1–EP4, DP, FP i TP). Wybiórczość wobec EP1, EP3, FP i TP ma znaczenie, ponieważ są to dobrze opisane receptory skurczowe w przewodzie pokarmowym i naczyniach krwionośnych. Wybiórczość względem EP2, EP4 i DP1 ma znaczenie ponieważ te receptory pośredniczą w działaniu hamującym na układ odpornościowy.</p> <p>Stymulacja receptora IP przez seleksypag i czynny metabolit prowadzi do działania rozszerzającego naczynia krwionośne oraz do działania przeciwproliferacyjnego i przeciwzwłóknieniowego. Seleksypag zapobiega remodelingowi serca i płuc w szczurzym modelu TNP i powoduje proporcjonalne zmniejszenie ciśnienia płucnego i obwodowego, wskazując, że rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych odzwierciedla skuteczność farmakodynamiczną w płucach. Seleksypag nie powoduje odczulania receptorów IP w warunkach in vitro ani tachyfilaksji w modelach szczurzych.</p>

Źródło: ChPL Uptravi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Uptravi (seleksypag)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	12.05.2016 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Uptravi jest wskazany do stosowania w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) u pacjentów dorosłych z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO, w terapii skojarzonej u pacjentów, u których występują objawy niepoddające się leczeniu antagonistami receptorów endoteliny (ang. endothelin receptor antagonists, ERA) i (lub) inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <p>na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Źródło: ChPL Uptravi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Uptravi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Utworzenie nowej, oddzielnej grupy limitowej

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Lek stosowany w ramach programu lekowego B.31. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>II. Leczenie II rzutu</p> <p>II.B. Terapia skojarzona</p> <p>5. Selexipag z sildenafilem i bosentanem lub (macytentanem)</p> <p>5.1 Kryteria włączenia</p> <p>1) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej.</p> <p>2) III klasa czynnościowa pomimo dotychczasowego leczenia.</p> <p>Kolejność włączania i wyłączenia poszczególnych składowych terapii skojarzonej zależy od decyzji lekarza.</p>

	<p>5.2 Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 2) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha). 3) ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa. 4) zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy. 5) niewyrównana niewydolność krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza. 6) ciężkie arytmie. 7) zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. przemijający napad niedokrwienny, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy. 8) wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynnościami serca nie związanymi z nadciśnieniami płucnym. 9) spełnione kryteria wyłączenia z terapii jednym z pozostałych dwóch stosowanych w terapii leków doustnych zgodnie z punktami A I 1.2 oraz A I 2.2 i II B 1.2.b <p>W przypadku wystąpienia kryteriów wyłączenia z programu wynikające z działań ubocznych związanych jednym z trzech zastosowanych w programie leków, istnieje możliwość kontynuowania programu na podstawie decyzji lekarza przy użyciu dwóch pozostałych leków.</p> <p>Selexipag powinien być dołączany do skojarzonej terapii sildenafilem i bosentanem. Możliwe jest dodanie selexipagu do skojarzonej terapii sildenafilem i macytentanem jeśli macytentan włączono zamiast bosentanu z powodu wystąpienia cech istotnego uszkodzenia wątroby podczas terapii bosentanem (wartość AsPAT lub AlAT większa niż trzykrotność górnej granicy normy) które ustąpiło po jego odstawieniu oraz w przypadku gdy leczenie w schemacie selexipag + sildenafil + bosentan było nieskuteczne.</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem Upravi (seleksypag) ma być stosowany w skojarzeniu z ERA + PDE-5i, w ramach programu lekowego B.31. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) jako kolejna opcja terapeutyczna II rzutu.

Wskazanie jest zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: I27, I27.0 – Inne zespoły sercowo – płucne, pierwotne nadciśnienie płucne

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym.

Źródło: Szczeklik 2018

Klasyfikacja

Klasyfikacja

- Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych nadciśnienia płucnego:

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)

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

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

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

1''. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków

2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca

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

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

- 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
- 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
- 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
- 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
- 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej

- 3.6. Przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach
- 3.7. Anomalie rozwojowe płuc
- 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie**
 - 4.1. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
 - 4.2. Zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie
 - 4.2.1. Angiosarcoma
 - 4.2.2. Inne nowotwory wewnątrznaczyniowe
 - 4.2.3. Zapalenie tętnic
 - 4.2.4. Wrodzone zwężenia tętnic płucnych
 - 4.2.5. Pasożyty
- 5. Nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach**
 - 5.1. Zaburzenia hematologiczne – przewlekła niedokrwistość hemolityczna, nowotwory mieloproliferacyjne, stan po splenektomii
 - 5.2. Choroby układowe, sarkoidoza, histiocytoza płucna z komórkami Langerhansa, limfangioleiomiomatoza (naczyniakowatość limfatyczna), neurofibromatoza
 - 5.3. Choroby metaboliczne - glikogenozy, choroba Gauchera, choroby tarczycy
 - 5.4. Inne

Źródło: Szczeklik 2018

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 nadciśnienie płucne wynosiły odpowiednio 24/mln i 4,6/mln/rok i wykazywały stałą tendencję wzrostową w ostatnich latach z powodu rosnącej rozpoznawalności choroby i większej skuteczności leków przedłużających życie chorym z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Źródło: Szczeklik 2018

Etiologia i patogenez

Zmiany chorobowe dotyczące naczyń krążenia płucnego, niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia oporu płucnego. Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Szybsze narastanie oporu płucnego i straszy wiek chorego sprzyjają rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się niekorzystnego hemodynamicznie zjawiska czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej, przyspieszającego rozwój prawokomorowej niewydolności serca. Prowadzi ona do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów zastoju żylnego. Wraz z postępującym uszkodzeniem prawej komory można stwierdzić w surowicy zwiększone stężenie sercowej troponiny T, sugerujące martwicę kardiomiocytów. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu.

Źródło: Szczeklik 2018

Obraz kliniczny

Głównym objawem nadciśnienia płucnego, niezależnie od etiologii, 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 żylnej, a zwłaszcza zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych, mogące sugerować etiologię zakrzepowo zatorową.

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

Klasa	Opis
I	Chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
II	Chory z niewielkim ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale zwykła aktywność prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
III	Chory z umiarkowanym ograniczeniem wydolności fizycznej – nie ma objawów w spoczynku, ale aktywność mniejsza od normalnej prowadzi do duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego
IV	Chorzy nie jest w stanie wykonać jakiegokolwiek wysiłku fizycznego i może mieć w spoczynku objawy niewydolności prawej komory; duszność i zmęczenie mogą występować w spoczynku i każda aktywność fizyczna je nasila

Źródło: Szczeklik 2018

Rozpoznanie

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

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

Źródło: Szczeklik 2018

Leczenie

U chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, z zachowaną wazoreaktywnością, niezależnie o klasy czynnościowej, można rozpocząć leczenie blokerem kanału wapniowego, a u pozostałych – lekami korygującymi dysfunkcję śródbłonna i działającymi antyproliferacyjnie. Przed pojęciem 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 lub III klasie czynnościowej istnieją 2 alternatywne strategie terapii:

- początkowa doustna monoterapia i sekwencyjne dodawanie leków z kolejnych grup w przypadku, gdy nie zostaną osiągnięte wyjściowo określone cele terapeutyczne lub w przypadku postępu choroby;
- wprowadzenie 2 leków od początku terapii (zapobieganie progresji choroby).

Źródło: Szczeklik 2018

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 tętniczym nadciśnieniem płucnym. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym – 95% z nich przeżywa 5 lat. Spośród podtypów tętniczego nadciśnienia płucnego najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Większość chorych z tętniczym 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 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Tętnicze nadciśnienie płucne	1016	156	20%	Ogólnopolska Baza Danych Nadciśnienia Płucnego BNP – PL 2019

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK);
- European Society of Cardiology (ESC);
- European Respiratory Society (ERS);
- American College of Cardiology (ACC);
- American College of Chest Physicians (ACCP);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE);
- National Guideline Clearinghouse (NGC);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG);
- Agency for Health and Research Quality (AHRQ);
- Trip DataBase.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.01.2020 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania najbardziej aktualne 2 wytyczne kliniczne: europejskie *European Society of Cardiology/ European Respiratory Society (ESC/ERS)* z 2015 r. (dotyczące populacji osób dorosłych i populacji pediatrycznej) oraz amerykańskie *American College of Chest Physicians (ACCP)* z 2019 r.

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).

Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS z 2015 roku seleksypag dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5 stosowany jest jako jedna z możliwości terapeutycznych u pacjentów z TNP w III klasie czynnościowej (siła rekomendacji IB). Z taką samą siłą rekomendacji dla pacjentów z III klasy czynnościowej wg WHO rekomendowane są również schematy lekowe: macitentan + sildenafilu, riociguat + bosentan, sildenafil + epoprostenol.

Wytyczne ACCP z 2019 podkreślają, iż pomimo braku rekomendacji co do stosowania seleksypagu komitet uznaje, że niektórzy lekarze i pacjenci mogą przywiązywać większą wagę do spowolnienia progresji choroby, niż do poprawy pojemności funkcjonalnej płuc. Mogą oni zatem skorzystać z efektów terapii seleksypagiem lub terapii skojarzonej opartej na ambrisentanie i tadalafilu. Wytyczne odwołują się do badania rejestracyjnego seleksypagu, w którym nie osiągnięto wystarczających, istotnych klinicznie korzyści wynikających z jego stosowania, aby uznać go za rekomendowany.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																																				
ESC/ERS, 2015 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego płucnego</p> <p>Obecną strategię leczenia pacjentów z PAH można podzielić na trzy główne etapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Początkowa strategia obejmuje zalecenia ogólne (aktywność fizyczną i nadzorowaną rehabilitację, antykoncepcję, hormonalną terapię zastępczą po menopauzie, zapobieganie infekcjom, pomoc psychospołeczną), leczenie wspomagające (doustne antykoagulanty, leki moczopędne, O₂, digoksyna), skierowanie do ośrodków referencyjnych i badanie reaktywności naczyń płucnych w ostrym teście wazodilatacji w celu oceny wskazań do długotrwałej terapii CCB); 2. Drugi etap obejmuje wstępne leczenie dużymi dawkami CCB u pacjentów z zachowaną wazoreaktywnością naczyń płucnych lub lekami zatwierdzonymi do leczenia PAH u pacjentów bez zachowanej wazoreaktywności w zależności od prognozowanego ryzyka oraz stopnia zaleceń i poziomu wiarygodności dla każdego indywidualnego związku lub kombinacji związków); 3. Etap trzeci związany jest z oceną odpowiedzi na zastosowane leczenie początkowe; w przypadku niewystarczającej reakcji należy rozważyć włączenie leczenia skojarzonego zatwierdzonymi lekami transplantację płuc. <p>Wytyczne wymieniają i opisują m.in. leki możliwe do zastosowania w swoistej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego płucnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści wapnia (nifendypina, diltiazem, amlodypina); • antagoniści receptora endoteliny (ambrisentan, bosentan, macytentan); • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 i stymulatory cykazy guanylowej (sildenafil, tadalafil, riociguat); • analogi prostacyklin i agoniści receptora prostacykliny (beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostinil, seleksypag); • leki stosowane eksperymentalnie i inne alternatywne strategie leczenia. <p>Wytyczne opisują również leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego płucnego. Według wytycznych może być ono stosowane jako sekwencyjne lub od samego początku terapii. Sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią zarówno w RCT, jak i w praktyce klinicznej: do monoterapii jest dodawany drugi lek, a potem trzeci w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia.</p> <p>W wytycznych wskazano zarówno zalecenia dotyczące skuteczności początkowej terapii łączonej, jak i sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu PAH w zależności od klasy czynnościowej wg WHO.</p> <p>Komentarz Analityków Agencji: ze względu na przedmiot wniosku (seleksypag stosowany w terapii sekwencyjnej w III klasie czynnościowej), Analitycy Agencji odstąpili od przedstawienia w niniejszej AWA zaleceń dotyczących skuteczności początkowej terapii łączonej w leczeniu PAH.</p> <p>Zalecenia dotyczące skuteczności sekwencyjnej terapii łączonej w leczeniu PAH, zostały przedstawione w poniższej tabeli.</p>																																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 1323 635 1406" rowspan="2">Metoda leczenia</th> <th colspan="6" data-bbox="635 1323 1437 1361">Klasa - Poziom</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="635 1361 767 1406">WHO – FC II</th> <th colspan="2" data-bbox="767 1361 1034 1406">WHO – FC III</th> <th colspan="2" data-bbox="1034 1361 1437 1406">WHO – FC IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1406 635 1473">macitentan dodany do sildenafilu</td> <td data-bbox="635 1406 767 1473">I</td> <td data-bbox="767 1406 1034 1473">B</td> <td data-bbox="1034 1406 1166 1473">I</td> <td data-bbox="1166 1406 1299 1473">B</td> <td data-bbox="1299 1406 1431 1473">IIa</td> <td data-bbox="1431 1406 1437 1473">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1473 635 1541">riociguat dodany do bosentanu</td> <td data-bbox="635 1473 767 1541">I</td> <td data-bbox="767 1473 1034 1541">B</td> <td data-bbox="1034 1473 1166 1541">I</td> <td data-bbox="1166 1473 1299 1541">B</td> <td data-bbox="1299 1473 1431 1541">IIa</td> <td data-bbox="1431 1473 1437 1541">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1541 635 1630">seleksypag dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5</td> <td data-bbox="635 1541 767 1630">I</td> <td data-bbox="767 1541 1034 1630">B</td> <td data-bbox="1034 1541 1166 1630">I</td> <td data-bbox="1166 1541 1299 1630">B</td> <td data-bbox="1299 1541 1431 1630">IIa</td> <td data-bbox="1431 1541 1437 1630">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1630 635 1697">sildenafil dodany do epoprostenolu</td> <td data-bbox="635 1630 767 1697">-</td> <td data-bbox="767 1630 1034 1697">-</td> <td data-bbox="1034 1630 1166 1697">I</td> <td data-bbox="1166 1630 1299 1697">B</td> <td data-bbox="1299 1630 1431 1697">IIa</td> <td data-bbox="1431 1630 1437 1697">B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1697 635 1787">treprostinil wziwny dodany do sildenafilu lub bosentanu</td> <td data-bbox="635 1697 767 1787">IIa</td> <td data-bbox="767 1697 1034 1787">B</td> <td data-bbox="1034 1697 1166 1787">IIa</td> <td data-bbox="1166 1697 1299 1787">B</td> <td data-bbox="1299 1697 1431 1787">IIa</td> <td data-bbox="1431 1697 1437 1787">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1787 635 1854">iloprost wziwny dodany do bosentanu</td> <td data-bbox="635 1787 767 1854">IIb</td> <td data-bbox="767 1787 1034 1854">B</td> <td data-bbox="1034 1787 1166 1854">IIb</td> <td data-bbox="1166 1787 1299 1854">B</td> <td data-bbox="1299 1787 1431 1854">IIb</td> <td data-bbox="1431 1787 1437 1854">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1854 635 1921">tadalafil dodany do bosentanu</td> <td data-bbox="635 1854 767 1921">IIa</td> <td data-bbox="767 1854 1034 1921">C</td> <td data-bbox="1034 1854 1166 1921">IIa</td> <td data-bbox="1166 1854 1299 1921">C</td> <td data-bbox="1299 1854 1431 1921">IIa</td> <td data-bbox="1431 1854 1437 1921">C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="363 1921 635 1980">ambrisentan dodany do sildenafilu</td> <td data-bbox="635 1921 767 1980">IIb</td> <td data-bbox="767 1921 1034 1980">C</td> <td data-bbox="1034 1921 1166 1980">IIb</td> <td data-bbox="1166 1921 1299 1980">C</td> <td data-bbox="1299 1921 1431 1980">IIb</td> <td data-bbox="1431 1921 1437 1980">C</td> </tr> </tbody> </table>	Metoda leczenia	Klasa - Poziom						WHO – FC II		WHO – FC III		WHO – FC IV		macitentan dodany do sildenafilu	I	B	I	B	IIa	C	riociguat dodany do bosentanu	I	B	I	B	IIa	C	seleksypag dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5	I	B	I	B	IIa	C	sildenafil dodany do epoprostenolu	-	-	I	B	IIa	B	treprostinil wziwny dodany do sildenafilu lub bosentanu	IIa	B	IIa	B	IIa	C	iloprost wziwny dodany do bosentanu	IIb	B	IIb	B	IIb	C	tadalafil dodany do bosentanu	IIa	C	IIa	C	IIa	C	ambrisentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb
Metoda leczenia	Klasa - Poziom																																																																				
	WHO – FC II		WHO – FC III		WHO – FC IV																																																																
macitentan dodany do sildenafilu	I	B	I	B	IIa	C																																																															
riociguat dodany do bosentanu	I	B	I	B	IIa	C																																																															
seleksypag dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5	I	B	I	B	IIa	C																																																															
sildenafil dodany do epoprostenolu	-	-	I	B	IIa	B																																																															
treprostinil wziwny dodany do sildenafilu lub bosentanu	IIa	B	IIa	B	IIa	C																																																															
iloprost wziwny dodany do bosentanu	IIb	B	IIb	B	IIb	C																																																															
tadalafil dodany do bosentanu	IIa	C	IIa	C	IIa	C																																																															
ambrisentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C																																																															

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	bosentan dodany do epoprostenolu	-	-	IIb	C	IIb	C
	bosentan dodany do sildenafilu	IIb	C	IIb	C	IIb	C
	sildenafil dodany do bosentanu	IIb	C	IIb	C	IIb	C
	Inne podwójne kombinacje lekowe	IIb	C	IIb	C	IIb	C
	Inne potrójne kombinacje lekowe	IIb	C	IIb	C	IIb	C
	riocoguat dodany do sildenafilu lub innego inhibitora PDE-5i	III	B	III	B	III	B
	<p>Źródło finansowania: ESC/ESR</p> <p>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd literatury.</p> <p>Siła dowodów:</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p>Klasa I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabiegi są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/wskazane);</p> <p>Klasa II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu;</p> <p>Klasa IIa – dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć);</p> <p>Klasa IIb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć);</p> <p>Klasa III – dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się).</p> <p><u>Poziomy wiarygodności danych:</u></p> <p>Poziom A – dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz;</p> <p>Poziom B – dane pochodzącej z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych;</p> <p>Poziom C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</p>						
ACCP, 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego płucnego</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z III klasy czynnościowej wg WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla pacjentów z przeciwwskazaniem do leczenia skojarzonego zalecana jest monoterapia ERA, PDE -5i lub rozpuszczalnym tytulatorem cyklay guanylanowej (bosentan, ambrisentan, macytentan, sildenafil, tadalafil lub riocoguat); • W celu poprawy w 6MWD rekomendowany jest bosentan (rekomendacja silna, umiarkowana jakoś dowodów) • bosentanu w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji związanych z TNP (rekomendacja słaba, niska jakoś dowodów) • ambrisentan w celu poprawy w 6MWD (silna rekomendacja, niska jakoś dowodów) • macitentan w celu poprawy klasy czynnościowej wg WHO i opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (nieokreślona siła rekomendacji na podstawie konsensusu) • tadalafil i riocoguat rekomendowane są, aby uzyskać poprawę w 6MWD, klasie czynnościowej wg WHO oraz opóźnić czas do pogorszenia klinicznego (nieokreślona siła rekomendacji na podstawie konsensusu) • sildenafil w celu poprawy w 6MWD (rekomendacja silna), klasie czynnościowej wg WHO (nieokreślona siła rekomendacji na podstawie konsensusu) <p>Dla pacjentów z III klasy czynnościowej wg WHO, u których nastąpiło pogorszenie choroby, mających złe rokowania pomimo leczenia jednym lub dwoma lekami doustnymi rekomendowane jest dodanie pozajelitowego lub wziewnego prostanoidu. W szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epoprostenol, aby poprawić klasę czynnościowa wg WHO, 6MWD (nieokreślona siła rekomendacji na podstawie konsensusu) • treprostinil, aby poprawić 6MWD (rekomendacja słaba, niska jakoś dowodów) • iloprostu w celu poprawy klasy czynnościowej wg WHO oraz opóźnienia czasu do pogorszenia klinicznego (nieokreślona siła rekomendacji na podstawie konsensusu) <p>Wytyczne odnoszą się również do stosowania seleksypagu u pacjentów z TNP:</p> <p>pomimo braku rekomendacji co do stosowania seleksypagu komitet uznaje, że niektórzy lekarze i pacjenci mogą przywiązywać większą wagę do spowolnienia progresji choroby niż do poprawy pojemność</p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	funkcjonalnej płuc. Mogą oni zatem skorzystać z korzystnych efektów terapii seleksypagiem lub terapii skojarzonej opartej na ambrisentanie i tadalafilu. Odwołano się do badania rejestracyjnego seleksypagu, w którym nie osiągnięto wystarczających, istotnych klinicznie korzyści, aby uznać go za rekomendowany.
	Źródło finansowania: American College of Chest Physicians Metodyka: opinie ekspertów, przegląd literatury. Autorzy zadeklarowali konflikt interesów

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odmowy wydania opinii oraz 3 odpowiedzi, jednak ze względu na deklarowany konflikt interesów w AWA przedstawiono 1 opinię.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Leki możliwe do zastosowania	Selexipag + sildenafil Selexipag + bosentan Selexipag + macytentan Selexipag + sildenafil + bosentan Selexipag + sildenafil + macytentan
Rekomendowane przez wytyczne kliniczne	Bosentan, macytentan ambrisentan: antagoniści receptorów endoteliny (ERA) Sildenafil, tadalafil: inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) Iloprost, treprostynil, epoprostenol: analogi prostacykliny (PCA) Riociguat: stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC) Selexipag: antagonist receptoru IP
Stosowane aktualnie w Polsce	Bosentan, macytentan: antagoniści receptorów endoteliny (ERA) Sildenafil: inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) Iloprost, treprostynil, epoprostenol: analogi prostacykliny (PCA) Riociguat: stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC)

Tabela 8. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii
Istotny klinicznie punkt końcowy	Zgon Hospitalizacja z powodu progresji choroby lub powikłań Przeszczepienie płuc (i serca) Wykonanie balonowej septostomii przegrody m-przedsionkowej Rozpoczęcie przewlekłej tlenoterapii Pogorszenie klasy czynnościowej WHO/NYHA Skrócenie dystansu marszu 6-minutowego (6MWD) o > 15% Wzrost wartości NT-proBNP Brak osiągnięcia poprawy parametrów hemodynamicznych: ciśnienie w prawym przedsionku (RAP) >8mmHg; wskaźnik sercowy < 2,5 l/min/m ² Objawy nietolerancji uniemożliwiające kontynuację terapii lekiem
Minimalna różnica odczuwana przez chorego	Poprawa klasy czynnościowej o co najmniej jedną klasę Wzrost dystansu marszu 6MWD do > 440m lub o ponad 15%

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: bosentan, epoprostenol, iloprost, macytentan, riociguat,

sildenafil, treprostynil. Dostępność poszczególnych leków jest ograniczona przez kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27,I27.0)”.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
treprostynil+sildenafil+bosentan (TRE+SIL+BOS) iloprost+sildenafil+bosentan (ILO+SIL+BOS) epoprostenol+sildenafil+macytentan (EPO+SIL+MAC)	<p>„z uwagi na fakt, że docelowa populacja obejmuje dorosłych pacjentów z PAH w III klasie czynnościowej wg WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, a wnioskowana interwencja dotyczy terapii trójlekowej SEL+PDE-5i+ERA, w wyborze komparatora zgodnie z wytycznymi klinicznymi rozpatrywano wyłącznie trójlekowe opcje terapeutyczne (prostacykliny/analogi prostacyklin w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA), co zostało również wskazane przez ekspertów klinicznych.”</p>	<p>Wybór komparatorów zasadny w oparciu o aktualne wytyczne, standardy postępowania oraz praktykę kliniczną.</p>

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny w świetle obowiązujących w Polsce regulacji prawnych dotyczących analiz załączonych do wniosków o refundację leków oraz ustalone przez AOTMiT wytyczne oceny technologii medycznych. Wskazane przez wnioskodawcę komparatory są dostępne w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” – numer załącznika B.31. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowana interwencja jest stosowana w schemacie z PDE-5i oraz ERA, w wyborze komparatora wnioskodawca brał pod uwagę wyłącznie refundowane schematy trójlekowe. Do terapii skojarzonej II rzutu z zastosowaniem dwóch lub trzech preparatów spośród: bosentan, sildenafil i iloprost lub treprostynil lub epoprostenolem w ramach programu lekowego B.31. kwalifikowani są pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej, lub
- będący w IV klasie czynnościowej w momencie rozpoznania choroby lub pomimo dotychczasowego leczenia, lub
- z TNP umożliwiającym przeszczepienie wątroby u pacjentów z TNP związanym z nadciśnieniem wrotnym – dotyczy terapii skojarzonej z zastosowaniem epoprostenolu.

Uwzględniając zapisy proponowanego programu lekowego w ramach leczenia II rzutu, pacjentów z III klasy czynnościowej wg WHO, nieskutecznie lub źle tolerujących dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej dostępne są również terapie dwulekowe, jednak nie zostały one uwzględnione w analizach wnioskodawcy. Założenia wnioskodawcy są zasadne w świetle aktualnie obowiązujących wytycznych (ESC/ESR 2015). Jak podają wytyczne sekwencyjne leczenie skojarzone jest najczęściej wykorzystywaną strategią w praktyce klinicznej. Zgodnie z zalecanym standardem, leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego, w sekwencyjnym leczeniu skojarzonym, po początkowej monoterapii, w przypadku nie osiągnięcia profilu niskiego ryzyka lub w przypadku pogorszenia, dodawany jest drugi lek, a potem trzeci co pozwala na zmaksymalizowanie terapii poprzez ukierunkowanie jej na trzy oddzielne szlaki zaangażowane w postęp choroby: prostacyklinowy (prostanoidy), endotelinowy (ERA) i NO (inhibitor PDE-5 i sGCs).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Uptravi (seleksypag) stosowanego doustnie w dawkach w zakresie od 200 do 1600 µg podawanych dwa razy na dobę w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA) dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym (PAH) będących w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane w porównaniu z terapią trójlekową: z epoprostenolem stosowanym dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (EPO+PDE-5i+ERA), z iloprestem stosowanym wziewnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+PDE-5i+ERA) oraz treprostynilem stosowanym podskórnie lub dożylnie z inhibitorem PDE-5 i ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (od 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym w klasie czynnościowej III, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane. W przypadku braku dowodów naukowych dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni i młodzież (osoby <18 roku życia); Inne rodzaje niż tętnicze nadciśnienie płucne, np. PH żyłne, PH związane z przewlekłą chorobą zakrzepowozatorową, itp.; Badania przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów z klasą czynnościową I, II lub IV FC-WHO; Populacja azjatycka; Pacjenci uprzednio nieleczeni, którzy stanowili całą populację badania. 	Brak uwag.
Interwencja	Seleksypag podawany doustnie w dawce zgodnej z ChPL w leczeniu sekwencyjnym (terapia skojarzona z PDE-5i i ERA). W przypadku braku dowodów dla wyłącznie terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem seleksypagu.	<ul style="list-style-type: none"> Jedynie monoterapia lub duoterapia SEL/SEL+ERA lub PDE-5i; Nieadekwatne dawkowanie lub droga podania. 	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> epoprostenol stosowany dożylnie z inhibitorem PDE-5i ERA (EPO+PDE-5i+ERA); 	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla 	Wybór komparatorów zasadny, zgodny z aktualną praktyką

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • iloprost stosowany wziewnie z inh bitorem PDE-5i ERA (ILO+PDE-5i+ERA); • treprostynil stosowany podskórnie lub dożylnie z inh bitorem PDE-5i i ERA (TRE+PDE-5i+ERA). Dawkowanie zgodne z ChPL poszczególnych produktów leczniczych. W przypadku braku dowodów naukowych dla wyłączenia terapii trójlekowej do analizy kwalifikowano badania, których pacjenci oprócz terapii trójlekowej przyjmowali także monoterapię lub terapię dwulekową z wykorzystaniem prostacyklin.	substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym; <ul style="list-style-type: none"> • Droga podania inna niż droga podania produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w populacji docelowej; • Prostacykliny stosowane wyłącznie w monoterapii lub terapii dwulekowej. 	kliniczną i w świetle obowiązujących wytycznych.
Punkty końcowe	1. <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: zachorowania/zgony; • analiza przeżycia; • zgony wskutek PAH/z dowolnej przyczyny; • hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH; • pogorszenie PAH; • zastosowanie terapii dodatkowych wskutek pogorszenia PAH; • poprawa stanu sprawności (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO/NYHA); • potrzeba transplantacji wskutek pogorszenia PAH; • poprawa wydolności wysiłkowej (6MWT); • parametry hemodynamiczne; • poziom NT-proBNP; 2. <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia/ badania; • Zdarzenia niepożądane; • TEAE; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Parametry życiowe i laboratoryjne. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Brak uwag.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza główna: badania randomizowane RCT; • Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne. Warunkiem włączenia badań do analizy głównej była ich dostępność w postaci publikacji pełnotekstowej. Pod uwagę brano badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne; • Opisy przypadków; • Listy, komentarze. 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu analizy efektywności klinicznej wnioskowanej technologii, dokonano przeszukania następujących baz danych: Pubmed (Medline), Embase oraz The Cochrane Library. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, celem identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych dokonano przeglądu: Charakterystyk Produktów Leczniczych, stron agencji regulatorowych i producentów leków. Ponadto celem odnalezienia rekomendacji klinicznych przeszukano strony towarzystw naukowych.

Selekcja badań naukowych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, a ostateczna strategia była tworzona na drodze porozumienia (w razie konieczności korzystano z pomocy osoby trzeciej). Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów przydzielonych losowo do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji.

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 15 listopada 2019 r. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. W ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head to head* bezpośrednio oceniających efekty leczenia seleksypagiem (Uptravi) stosowanym doustnie w terapii sekwencyjnej (w skojarzeniu z doustnie podawanymi: inhibitorem PDE-5 (np. sildenafil) i antagonistą receptorów endotelinowych (bosentan lub macytentan) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, w porównaniu z:

- epoprostenolem stosowanym dożylnie (i.v.) w terapii skojarzonej z PDE-5i oraz ERA (EPO+PDE-5i+ERA);
- iloprostem stosowanym w formie inhalacji w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz ERA (ILO+PDE-5i+ERA);
- treprostynilem stosowanym dożylnie (i.v.) lub podskórnie (s.c.) w terapii skojarzonej z inhibitorem PDE-5i oraz ERA (TRE+PDE-5i+ERA).

Uwzględniając powyższe wnioskodawca nie miał możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano 2 wielośrodkowe badania randomizowane, w których oceniano efekty leczenia seleksypagiem (SEL) w porównaniu do placebo (PL) w populacji pacjentów dorosłych z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w I-IV FC wg WHO (większość III FC-WHO):

- 1 badanie RCT II fazy (*Simmoneau 2012*) przeprowadzone w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH - SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA;
- 1 badanie RCT III fazy (*GRIPHON*) przeprowadzone w populacji leczonych i nieleczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA;
- analizę *post-hoc* do włączonego do analizy głównej badania RCT III fazy *GRIPHON* przeprowadzoną w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA, którzy znajdowali się w III FC-WHO (*Coghlan 2018*).

Wnioskodawca w celu odnalezienia dowodów naukowych dla wybranych komparatorów, tj. epoprostenolu stosowanego dożylnie w terapii z PDE-5i oraz ERA, iloprostu stosowanego w formie inhalacji w skojarzeniu z PDE-5i oraz ERA oraz treprostynilu stosowanego podskórnie lub dożylnie w terapii łączonej z PDE-5i oraz ERA, przeprowadził oddzielne wyszukiwanie systematyczne. Wstępne wyszukiwanie wykazało, że nie przeprowadzono dotychczas wysokiej wiarygodności randomizowanych badań klinicznych dla wybranych komparatorów w analizowanej populacji pacjentów. Kryteria włączenia/wykluczenia badań z przeglądu dla komparatorów były zbieżne z kryteriami dla wnioskowanej interwencji zarówno pod względem populacji, wyników zdrowotnych, typu badań oraz statusu publikacji.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dla EPO+PDE-5i+ERA zidentyfikowano i włączono do analizy dwa badania:

- 1 badanie RCT (*EPITOME-1*), w którym porównywano dwie formy epoprostenolu AM i GM, zawierające różne nieaktywne substancje pomocnicze, w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę pacjentów stosujących produkt leczniczy Veletri;
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne (*Bergot 2014*).

Dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA odnaleziono i włączono:

- 1 badanie obserwacyjne (*Jacobs 2009*), dotyczące oceny skuteczności terapii dodanej zawierającej prostanoidy (TRE/EPO) do terapii bosentanem lub bosentanem i sildenafilem;
- 1 badanie retrospektywne (*Olsson 2019*), w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodanego do dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH.

W przypadku iloprostu w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań klinicznych poświęconych ocenie efektywności klinicznej schematu ILO+PDE-5i+ERA we wnioskowanej populacji.

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Uptravi (seleksypag) stosowanego doustnie w terapii sekwencyjnej (z ERA+PDE-5i) u pacjentów z PAH w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane, z komparatorami. Nie zidentyfikowano również żadnych odpowiednio zaprojektowanych randomizowanych badań z placebo, ani porównawczych badań z placebo po stronie komparatorów, co w konsekwencji uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego terapii SEL+PDE-5i+ERA względem EPO+PDE-5i+ERA, TRE+PDE-5i+ERA oraz ILO+PDE-5i+ERA.

Wobec powyższego wnioskodawca podjął decyzję o zaprezentowaniu wyników analizy efektywności klinicznej poprzez zestawienie wyników w ramach zbieżnych (podobnych) punktów końcowych w zbliżonych okresach leczenia/obserwacji, uwzględniając różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

Dodatkowe analizy włączone do przeglądu wnioskodawcy:

- Efektywność kliniczna seleksypagu na podstawie faz przedłużonych badań RCT (dane z fazy open-label extension badania *GRIPHON*, udostępnione przez firmę dane dla badania *extension Simmoneau 2012* prowadzonym w schemacie otwartym);
- Analiza uzupełniająca seleksypagu (badanie *Tanabe 2017*);
- Efektywność praktyczna seleksypagu (dwa badania obserwacyjne, w których opisano wyniki leczenia seleksypagiem pacjentów z PAH w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Berlier 2019* oraz *Barnikel 2019*, dane z doniesień konferencyjnych odnoszące się do stosowania seleksypagu w analizowanym wskazaniu: dane z badania *real-life-Franco-Palacias 2017*, dane z rejestru *SPHERE*).

Dostępne w AKL Wnioskodawcy Rozdział 9-11.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy po stronie seleksypagu.

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<p>Simonneau 2012 Źródło finansowania: <i>Actelion Pharmaceuticals Ltd.</i></p> <p>Identyfikatory badania: <i>NCT00993408 NS-304/-02</i></p>	<p>Badanie 2. fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Opis metody randomizacji: tak (randomizacja 3:1; komputerowo wygenerowany kod przez <i>Penn Pharmaceutical Services Ltd, UK</i></p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: 7 ośrodków w 7 krajach europejskich</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Okres obserwacji: 17 tygodni</p> <p>Mediana trwania okresu leczenia (SEL): 149 dni [17 – 176 dn]; Średnia (SD) = 143,3 (28,6) dni;</p>	<p>Interwencja: SEL+PDE-5i+ERA p.o.</p> <p>Seleksypag w dawce początkowej (1 dzień) 200 µg dwa razy/d, w dniach 3 (do 400 µg dwa razy/d), 7 (do 600 µg dwa razy/d) i 21 (do 800 µg dwa razy/d). W przypadku wystąpienia AEs charakterystycznych dla prostacyklin po 35 dniu dawka mogła być czasowo zmniejszona. Maksymalna tolerowana dawka wynosiła 800 µg dwa razy/d.</p> <p>Komparator: PL+PDE-5i+ERA p.o.</p> <p>Placebo podawane w tym samym schemacie, jak SEL.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (w wieku ≥18 lat) z objawowym PAH o etiologii: idiopatyczne lub dziedziczne PAH lub PAH związane ze stosowaniem leków czy ekspozycją na toksyny (DT-PAH) lub PAH związane z chorobą tkanki łącznej (CTD-PAH) lub związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie w czasie ≥5 lat wcześniej (CHD-PAH); • Naczyniowy opór płucny (PVR) wynoszący >400 dyn*s*cm⁻⁵; • Dystans pokonany w dwóch testach 6MWT od 150 do 500 m włącznie i z ±15% błędem; • Obowiązkowe wcześniejsze leczenie ERA, PDE-5i lub ERA+PDE-5i w stałych dawkach przez ostatnie 12 tygodni przed skryningiem. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>Dostępne w AKL wnioskodawcy str. 117.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PVR <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie PAH; • ocena duszności w skali Borga; • stan sprawności wg WHO (FC-WHO); • 6-minutowy test chodu (6 MWT); • stężenie NT-proBNP; • parametry hemodynamiczne <p>Bezpieczeństwo stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AEs); • utrata pacjentów z leczenia; • parametry laboratoryjne i życiowe.

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Mediana trwania okresu leczenia (PL): 146 dni [61-152 dni]; Średnia (SD) = 135,1 (27,4) dni</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>Pacjenci mieli otrzymywać docelową dawkę SEL lub PL przez co najmniej 4 tygodnie do czasu oceny w 17 tygodniu.</p>	<p>Liczba pacjentów:</p> <p>Interwencja: n=33 (SEL) Komparator: n=10 (PL)</p> <p>Klasa funkcjonalności wg WHO:</p> <p>II – SEL-15 (45,5%); PL-2 (20,0%); III – SEL-18 (54,5%); PL-8 (80,0%)</p>	
<p>GRIPHON (Stibon 2015, Coghlan 2018) Źródło finansowania: <i>Actelion Pharmaceuticals Ltd.</i></p> <p>Identyfikatory badania: <i>NCT01106014; Eudra CT Number: 2009-014490-41</i></p>	<p>Badanie 3. fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, z podwójnym zaślepieniem</p> <p>Opis metody randomizacji: tak (randomizacja centralna 1:1 ze stratyfikacją)</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Liczba ośrodków: 181 ośrodków w 39 krajach (wieloośrodkowe, w tym 3 ośrodki w Polsce)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak</p> <p>Okres obserwacji: max. 4,5 lata</p> <p>Okres leczenia: SEL: Mediana czasu trwania leczenia: 70,7 tygodni; PL: Mediana czasu trwania leczenia: 63,7 tygodni.</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>Interwencja: SEL+PDE-5i+ERA p.o.</p> <p>Seleksypag w dawce początkowej 200 µg dwa razy/d z cotygodniową eskalacją dawki o 200 µg dwa razy/d podczas pierwszych 12 tygodni. W przypadku wystąpienia AEs charakterystycznych dla prostacyklin, trudnych do zniesienia dawka była zmniejszona o 200 µg w obu dziennych dawkach i określana jako najwyższa tolerowana dawka. Maksymalna dozwolona dawka wynosiła 1600 µg dwa razy/d.</p> <p>Po 12 tygodniach pacjenci otrzymywali SEL w stałej dawce (faza podtrzymująca), aż do 26 tyg., po którym dawka mogła być zwiększana podczas wizyt.</p> <p>Komparator: PL+PDE-5i+ERA p.o.</p> <p>Placebo podawane w tym samym schemacie, jak SEL.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci (w wieku od 18 do 75 lat) z idiopatycznym lub dziedzicznym PAH lub PAH związany z HIV (HIV-PAH), stosowaniem leków, czy ekspozycją na toksyny (DT-PAH) lub związanym z chorobą tkanki łącznej (CTD-PAH) lub związanym z wrodzonymi przeciekami ogólnoustrojowymi do płuc po naprawie (CHD-PAH); diagnoza PAH potwierdzona przez cewnikowanie prawego serca (RHC) wymagana przed skryningiem; naczyniowy opór płucny wynoszący, co najmniej 5 jednostek Wooda (400 dyn*s*cm⁻⁵); dystans pokonany w 6MWT od 50 do 450 m; brak wcześniejszego leczenia PAH lub wcześniejsze leczenie ERA, PDE-5i lub ERA+PDE-5i w stałych dawkach przez ostatnie 3 miesiące. <p>Kryteria wyłączenia: Dostępne w AKL wnioskodawcy str. 121.</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Stibon 2015: Interwencja: n=574 (SEL) Komparator: n=582 (PL)</p> <p>Coghlan 2018: Łącznie: Interwencja: n=179 (SEL) Komparator: n=197 (PL)</p> <p>II FC-WHO: Interwencja: n=55 (SEL) Komparator: n=60 (PL)</p> <p>III FC-WHO: Interwencja: n=122 (SEL) Komparator: n=133 (PL)</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: zachorowanie lub zgon, gdzie zachorowanie, czyli powikłanie związane z PAH było definiowane jako progresja choroby lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH lub rozpoczęcie terapii lub potrzebę pozajelitowej prostanooidami lub długotrwałej terapii tlenowej lub potrzeba przeszczepienia płuc lub przedśionkowej septostomii balonowej w ocenie lekarza; czas do wystąpienia zdarzenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z powodu PAH lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH; czas do wystąpienia zdarzenia; zgon z dowolnej przyczyny, czas do wystąpienia zdarzenia; brak pogorszenia sprawności wg WHO względem <i>baseline</i> (FC-WHO); 6-minutowy test chodu (6MWT); zmiana poziomu NT-proBNP względem <i>baseline</i>; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane;

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
				<ul style="list-style-type: none"> • utrata pacjentów z badania leczenia; • nieprawidłowe wyniki parametrów laboratoryjnych i życiowych.

Badania dotyczące efektywności praktycznej dla seleksypagu, pochodzące z badań obserwacyjnych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego dostępne w AKL wnioskodawcy w rozdziale 11.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności wnioskodawcy przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem: badanie III fazy (GRIPHON) oraz II fazy Simonneau, porównujące leczenie seleksypagiem z placebo u dorosłych pacjentów z PAH w II i III FC-WHO zostały ocenione jako badania wysokiej wiarygodności (zgodnie z klasyfikacją AOTMiT podtyp IIA), które ocenione zgodnie z *Cochrane Collaboration* wykazują niskie ryzyko błędu systematycznego.

Wyniki oceny jakości badań GRIPHON oraz Simonneau 2012 wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny wyników	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne
Simonneau 2012	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
GRIPHON	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniu Simonneau 2012 nie przedstawiono informacji na temat utajenia randomizacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń jakości badań poza wskazanymi przez wnioskodawcę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- włączenie do analizy głównej (przeglądu systematycznego) nie tylko badań randomizowanych, ale również badań analizujących efektywność praktyczną w PAH (badania nierandomizowane, retrospektywne, obserwacyjne), ze względu na trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich;
- rozszerzenie kryteriów dotyczących włączonych badań, które dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana, zwykle pacjentów z PAH (o różnej etiologii), z różnym zaawansowaniem choroby (pacjenci w klasach czynnościowych od I-IV FC-WHO/NYHA);
- z uwagi na szybko postępującą chorobę stosowanie przez pacjentów terapii dodatkowych albo ratunkowych, które często stanowiły ograniczenie w ocenie wyników dla danej interwencji czy komparatora;
- Badanie *Coghlan 2018*, włączone do analizy głównej dotyczące ocenianej interwencji jest analizą typu *post-hoc*;
- Podstawowe ograniczenie danych analizowanych w przeglądzie jest wynikiem różnic odnośnie typu włączonych badań; z uwagi na brak odpowiednich badań RCT (jedyne dostępne i uwzględnione badanie

RCT dotyczyło porównania leku Veletri® z lekiem Flolan®) po stronie komparatora włączone badania dla EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA są niższej wiarygodności, niekontrolowane z niską liczebnością populacji, co z kolei pociąga za sobą różnice wynikające z metodyki badań, rozbieżności w charakterystyce populacji, definicji punktów końcowych czy nawet braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych; badanie RCT EPITOME-1 również było badaniem niższej wiarygodności o małej liczebności;

- Zestawienie wyników z włączonych badań, które było konsekwencją niemożności przeprowadzenia analizy bezpośredniej i pośredniej, również było utrudnione z uwagi na różnice w analizowanych punktach końcowych, ich definicji i sposobie przedstawienia wyników;
- We włączonych próbach klinicznych po stronie seleksypagu, jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano predefiniowany w protokole badania złożony punkt końcowy obejmujący zachorowanie/zgon (*morbidity/mortality*; M/M) oceniany w czasie do końca trwania leczenia (EOT), zdefiniowanego jako okres zaślepienia fazy leczenia do 7 dni od ostatniej dawki SEL lub PL. Należy zauważyć, że autorzy badania przedstawili również drugorzędowe punkty końcowe i tzw. *exploratory endpoints*, m.in. zgony wskutek PAH i zgony z dowolnej przyczyny, oceniane w długim okresie obserwacji do końca trwania badania (EOS). Jednak należy mieć na uwadze fakt, iż w okresie EOS, pacjenci mogli otrzymywać inne leczenie PAH, w tym pacjenci z grupy PL otrzymywali SEL w schemacie *open-label*, co wpływało na wyniki i utrudniało uzyskanie istotności statystycznej między grupami;
- W badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA autorzy publikacji (EPITOME-1, Bergot 20154) nie przedstawili informacji na temat rodzaju zastosowanych leków ERA oraz PDE-5i;
- W badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA ocenianą interwencję przyjmowało 28 pacjentów (80%) (Bergot 2014) oraz 10 pacjentów (50%) (EPITOME-1);
- W badaniach włączonych po stronie EPO+PDE-5i+ERA analizowano głównie pacjentów z klasy III-IV FC-WHO/NYHA (badanie EPITOME-1: 80% pacjentów było w III klasie FC-NYHA, 15% pacjentów było w klasie IV FC-NYHA, badanie Bergot 2014: klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów);
- Autorzy badania Jacobs 2009 nie podali danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie trójlekowym: TRE+PDE-5i+ERA. W badaniu Jacobs 2009 nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO;
- W przypadku próby klinicznej Olsson 2019 włączonej po stronie treprostynilu nie przedstawiono informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci;
- W przypadku terapii łączącej iloprost stosowanym w formie inhalacji z inhibitorem PDE-5 i ERA (ILO+ PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu;
- Z uwagi na fakt, że część pacjentów nie tolerowała innych terapii PAH oraz, że w niektórych ośrodkach dostępność do specyficznego leczenia PAH była ograniczona, część pacjentów (21,3%) w badaniu GRIPHON nie stosowała wcześniej żadnego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego;
- Populacje w badaniach włączonych po stronie interwencji pod względem etiologii PAH nieznacznie odbiegały od populacji wnioskowanej (zgodnym z ChPL): jedynie 1% pts w badaniu GRIPHON miało PAH związane z HIV, a 2-3% (GRIPHON) i 6% (Simonneau 2012) miało PAH związane z przyjmowaniem leków lub toksyn.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie Simonneau 2012

Badanie Simonneau 2012 jest wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem II fazy, w którym oceniano efekty leczenia seleksypagu (SEL) w porównaniu do placebo w populacji dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w I-IV FC wg WHO (większość III FC-WHO) o różnej etiologii (idiopatyczne (IPAH), dziedziczne (HPAH), związane ze stosowaniem leków lub ekspozycją na toksyny (DT-PAH), związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) oraz związane z przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie (CHD-PAH)), stosujących wcześniej ERA i/lub PDE-5i. W badaniu Simonneau 2012 stosowano leczenie seleksypagiem podawanym doustnie w dawkach od 200 do 800 µg dwa razy dziennie w okresie 17 tygodni. W badaniu tym, 43 dorosłym pacjentów z objawowym PAH zrandomizowano w stosunku 3:1 do grup: leczonych seleksypagiem (SEL) oraz placebo (PL), przy zastosowaniu randomizacji z komputerowo wygenerowanym kodem. W badaniu Simonneau 2012 wszyscy pacjenci otrzymywali SEL w terapii skojarzonej: SEL+ERA (37%), SEL+SIL (28%) oraz SEL+ERA+SIL (35%).

Poniżej przedstawiono wyniki najważniejszych punktów końcowych. Pozostałe wyniki zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.

Pierwszorzędowe punkty końcowe

W badaniu Simonneau 2012 pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana naczyniowego oporu płucnego (PVR) oceniona w 17. tygodniu względem wartości wyjściowej przedstawionej w postaci odsetka wartości wyjściowej (zmiana średniej geometrycznej wraz z 95% przedziałem ufności). Dane dla pierwszorzędowego punktu końcowego zestawiono poniżej dla populacji *per protocol* (PP) oraz wszystkich pacjentów w 17 tygodniowym okresie leczenia i obserwacji.

Tabela 13. Średnia zmiana PVR w 17 tygodniu względem wartości wyjściowej wraz z obliczonym efektem leczenia (zmiana średniej geometrycznej wyrażona w % wartości wyjściowej); SEL+PDE-5i+ERA oraz P+PDE-5i+ERA

Badanie	Punkt końcowy	I	N	Średnia zmiana (SD) [^]	Zmiana średniej geometrycznej (95% CI) [% [~]]	TE (95% CI) [%]	p-wartość ^{^^}
Populacja PP							
Simonneau 2012	PVR [dyn*s/cm ⁵]	SEL+PDE-5i+ERA	29	-168,1 (241,6)	80,7 (72,8; 89,6)	-30,3 (-44,7; -12,2)	0,005
		PL+PDE-5i+ERA	6	137,2 (84,9)	115,9 (106,5; 126,1)		
Cała populacja							
Simonneau 2012	PVR [dyn*s/cm ⁵]	SEL+PDE-5i+ERA	32	-129,8 (309,7)	bd	-33,0 (-47,0; -15,2)	0,002
		PL+PDE-5i+ERA	10	223,6 (355,4)	bd		

Wyniki badania wykazały znamiennej statystycznie efekt leczenia seleksypagiem w porównaniu do placebo, obliczony przez autorów badania Simonneau, jako zmiana średniej wartości geometrycznej w 17 tygodniu wyrażonej jako odsetek wartości wyjściowych, wyniósł -30,3% w populacji PP oraz został potwierdzony w całej populacji pacjentów (33% redukcja PVR dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA).

Drugorzędowe punkty końcowe

W badaniu Simonneau 2012 dodatkowo jako drugorzędowe punkty końcowe analizowano: parametry hemodynamiczne uzyskane poprzez cewnikowane prawego serca przeprowadzonego wyjściowo i w 17 tygodniu, zmiana w dystansie w teście 6MWT, pogorszenie PAH oraz punkty, tzw. *exploratory* tj. stężenie NT-proBNP w plazmie, ocena duszności w skali Borga i status FC-WHO.

Wyniki analizy wybranych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Status FC-WHO, pogorszenie PAH, zmiana dystansu w 6MWT, zmiana wartości parametrów hemodynamicznych, zmiana poziomu NT-proBNP, ocena duszności w skali Borga względem *baseline*

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)^	p
Simonneau 2012	Pogorszenie FC-WHO	SEL+PDE-5i+ERA	33	2 (6,0)	0,26 (0,03; 2,13)	0,21
		PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0)		
Simonneau 2012	Poprawa FC-WHO	SEL+PDE-5i+ERA	32	5 (15,6)	1,67 (0,17; 16,23)	0,66
		PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0)		
Simonneau 2012	Pogorszenie PAH	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0)	0,13 (0,01; 1,56)	0,11
		PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0)		
Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD) [95% CI]^^	MD (95% CI)^^	p
Simonneau 2012	Dystans 6MWT**[m]	SEL+PDE-5i+ERA	33	24,7 [-1,6; 50,9]	24,2 (-23,7; 72,2)	NI
		PL+PDE-5i+ERA	10	0,4 [-19,7; 20,5]		
Simonneau 2012	Stężenia białka NT-proBNP^^^	SEL+PDE-5i+ERA	33	bd	-212,8 (-1012,1; 586,5)	NI
		PL+PDE-5i+ERA	10	bd		
Simonneau 2012	Skala duszności Borga [punkty]	SEL+PDE-5i+ERA	33	bd	-0,1 (-1,4; 1,1)	NI
		PL+PDE-5i+ERA	10	bd		
Parametry hemodynamiczne						
Simonneau 2012	Ciśnienie w prawym przedsionku; RAP [mm Hg]	SEL+PDE-5i+ERA	30	0,3 (3,5)	3,2 (0,8; 5,7)	0,02
		PL+PDE-5i+ERA	10	-2,9 (2,8)		
Simonneau 2012	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej mPAP [mm Hg]	SEL+PDE-5i+ERA	32	-1,7 (11,0)	-7,4 (-15,9; 1,1)	0,1
		PL+PDE-5i+ERA	10	5,7 (13,3)		
Simonneau 2012	Ciśnienie zaklinowania we włosniczkiach płucnych; PcwP [mm Hg]	SEL+PDE-5i+ERA	31	0,6 (3,4)	2,2 (-0,2; 4,6)	0,07
		PL+PDE-5i+ERA	10	-1,6 (2,7)		
Simonneau 2012	Wskaźnik sercowy; Cal [litr/min/m ²]	SEL+PDE-5i+ERA	32	0,3 (0,5)	0,5 (0,13; 0,83)	0,01
		PL+PDE-5i+ERA	10	-0,2 (0,2)		
Simonneau 2012	Ogólnoustrojowy opór naczyniowy; SVR [dyna*s/cm ⁵]	SEL+PDE-5i+ERA	30	-119,9 (498,8)	-407,8 (-740,2; -75,5)	0,01
		PL+PDE-5i+ERA	10	287,9 (227,8)		
Simonneau 2012	Wysycenie tlenem krwi żyłnej; SvO ₂ [%]	SEL+PDE-5i+ERA	26	1,9 (10,6)	4,1 (-3,8; 11,9)	0,3
		PL+PDE-5i+ERA	10	-2,1 (4,1)		

W badaniu Simonneau 2012 odnotowano wyższe odsetki pacjentów z pogorszeniem klasy czynnościowej wg WHO, jak i pogorszeniem PAH w grupie placebo (dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA odpowiednio 6% vs 20% i 3% vs 20%) oraz wyższy odsetek pacjentów z poprawą w FC-WHO w grupie SEL+PDE-5i+ERA (dla SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA odpowiednio 15,6% vs 10%), co wskazuje na przewagę skuteczności ocenianej interwencji względem placebo.

W przypadku oceny 6MWT u pacjentów otrzymujących seleksypag nastąpiło wydłużenie dystansu przebytego w czasie sześciominutowego marszu. Różnica median zmian 6MWT względem wartości wyjściowych dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA w badaniu Simonneau 2012 wyniosła 24,2 metry (95% CI: -23,7; 72,2), a więc przemawiała na korzyść ocenianej interwencji.

W badaniu Simonneau 2012 leczenie ocenianym schematem terapeutycznym wiązało się również z poprawą wartości większości analizowanych parametrów hemodynamicznych: RAP ($p=0,02$), wskaźnika sercowego ($p=0,01$) oraz SVR ($p=0,01$). Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie między seleksypagiem, a placebo w ocenie pozostałych parametrów hemodynamicznych oraz w ocenie duszności w skali Borga.

Badanie GRIPHON

Badanie III fazy GRIPHON (publikacja Stibon 2015) jest randomizowanym, prospektywnym badaniem podwójnie zaślepionym, ocenającym leczenie seleksypagiem podawanym doustnie u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym PAH o różnej etiologii: idiopatyczne (IPAH), dziedziczne (HPAH), związane z HIV (HIV-PAH), związane ze stosowaniem leków lub ekspozycją na toksyny (DT-PAH), związane z chorobami tkanki łącznej (CTD-PAH) oraz związane z wrodzonym przeciekiem systemowo-płucnym po naprawie (CHD-PAH), którzy nie stosowali wcześniej leczenia PAH lub byli leczeni z zastosowaniem ERA, PDE-5i lub ERA+PDE-5i oraz u których PVR wynosił co najmniej 5 jednostek Wooda, a czynnik dystansu w 6MWT mieścił się w przedziale od 50 do 450 metrów.

W badaniu GRIPHON seleksypag podawano w dawkach od 200 do 1600 μg dwa razy dziennie w długim okresie czasu (mediana leczenia wynosząca 70,7 tygodni). Ponadto badanie GRIPHON było prowadzone metodą zdarzeniową, w której skuteczność leczenia seleksypagiem wobec placebo oceniano dla złożonego punktu końcowego obejmującego zachorowanie i zgony w czasie z medianą leczenia równą 70,7 tygodni, a w okresie 26 tygodni oceniano także odpowiedź na leczenie wobec drugorzędowych punktów końcowych. Pacjentów do badania GRIPHON rekrutowano w okresie od grudnia 2009 roku do maja 2013 roku w 181 ośrodkach znajdujących się w 39 krajach. Badanie to obejmowało 28 dni okresu skringingu, po którym nastąpił okres leczenia od momentu randomizacji do końca badania (EOS – ang. *end of study*). Spośród 1351 pacjentów, którzy zostali poddani ocenie wg kryteriów włączenia do badania, 1156 pacjentów ostatecznie zostało poddanych randomizacji 1:1 do dwóch grup terapeutycznych: leczonych seleksypagiem (SEL) oraz placebo (PL). Ponad 50% pacjentów miało klasę funkcjonalności III FC-WHO, natomiast 44-48% było w II FC-WHO.

W próbie klinicznej GRIPHON pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym przyjmowali seleksypag (SEL) w monoterapii (20-21%) lub w skojarzeniu z innymi lekami (ERA, PDE-5i, ERA+PDE-5i), w zależności od populacji, która stosowała lub nie stosowała wcześniejszej terapii (leczenie podstawowe). W przypadku leczenia skojarzonego SEL był podawany w następujących schematach: SEL+ERA (13-16% pacjentów), SEL+PDE-5i (32-33%) oraz SEL+PDE-5i+ERA (31-34%).

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu GRIPHON był złożony punkt końcowy obejmujący zachorowanie lub zgon (M/M), w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia na podstawie krzywych Kaplana-Meiera do końca okresu leczenia (EOT). Zachorowanie (powikłanie związane z PAH) było definiowane jako progresja choroby lub hospitalizacje wskutek pogorszenia PAH lub rozpoczęcie terapii pozajelitowej prostanoidami lub długotrwałej tlenoterapii, lub konieczność przeszczepienia płuc lub balonowej septosomii przedsiionka w ocenie lekarza. Analizowano również liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano złożony punkt końcowy, lub poszczególne jego składowe.

Tabela 15. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: pierwszorzędowy (złożony) punkt końcowy: M/M oraz drugorzędowe punkty końcowe wraz z hazardem względnym dla tych zdarzeń; SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	HR (95% CI)	p-wartość***
Cała populacja – złożony punkt końcowy						
GRIPHON	Zachorowanie lub zgon*	SEL+PDE-5i+ERA	574	155 (27,0)	0,60 (0,46; 0,78)^	<0,001
		PL+PDE-5i+ERA	582	242 (41,6)		
Cała populacja – składowe złożonego punktu końcowego*						
GRIPHON	Hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH	SEL+PDE-5i+ERA	574	78 (13,6)	bd	
		PL+PDE-5i+ERA	582	109 (18,7)		

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	HR (95% CI)	p-wartość***
GRIPHON	Progresja choroby	SEL+PDE-5i+ERA	574	38 (6,6)	bd	█
		PL+PDE-5i+ERA	582	100 (17,2)		
GRIPHON	Zgon z dowolnej przyczyny	SEL+PDE-5i+ERA	574	28 (4,9)	bd	█
		PL+PDE-5i+ERA	582	18 (3,1)		
GRIPHON	Rozopoczęcie pozajelitowej terapii prostanoidami lub długotrwałej terapii tlenem wskutek pogorszenia PAH	SEL+PDE-5i+ERA	574	10 (1,7)	bd	bd
		PL+PDE-5i+ERA	582	13 (2,2)		
GRIPHON	Potrzeba transplantacji płuc lub przedśionkowej septostomii balonowej wskutek pogorszenia PAH**	SEL+PDE-5i+ERA	574	1 (0,2)	bd	█
		PL+(PDE-5i+ERA)	582	2 (0,3)		
		PL+PDE-5i+ERA	322	168 (52,2)		
Cała populacja – drugorzędowe punkty końcowe (exploratory endpoints)						
GRIPHON	Zgon związany z PAH lub hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH*	SEL+PDE-5i+ERA	574	102 (17,8)	0,70 (0,54; 0,91)	0,003
		PL+PDE-5i+ERA	582	137 (23,5)		
GRIPHON	Hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH*	SEL+PDE-5i+ERA	574	86 (15,0)	█	█
		PL+PDE-5i+ERA	582	123 (21,1)		
GRIPHON	Progresja choroby	SEL+PDE-5i+ERA	574	█	█	█
		PL+PDE-5i+ERA	582	█		
GRIPHON	Zgon związany z PAH*	SEL+PDE-5i+ERA	574	16 (2,8)	bd	bd
		PL+PDE-5i+ERA	582	14 (2,4)		
GRIPHON	Zgon związany z PAH#	SEL+PDE-5i+ERA	574	70 (12,2)	█	0,18
		PL+PDE-5i+ERA	582	83 (14,3)		
GRIPHON	Zgon z dowolnej przyczyny#	SEL+PDE-5i+ERA	574	100 (17,4)	0,97 (0,74; 1,28)	0,42
		PL+PDE-5i+ERA	582	105 (18,0)		

Zachorowanie lub zgon wystąpiło u 155 (27,0%) pacjentów w grupie SEL (N=574) oraz u 242 (41,6%) pacjentów w grupie PL (N=582). W badaniu GRIPHON seleksypag znacząco redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub powikłania związanego z PAH w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,6 (99% CI: 0,46; 0,78) świadczy o istotnej statystycznie i klinicznie 40% redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ($p<0,001$) w grupie SEL vs PL w okresie do końca trwania leczenia. Postęp choroby i hospitalizacje stanowiły 81,9% zdarzeń.

Hazard względny wystąpienia zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w czasie do końca leczenia wykazuje istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji, natomiast w ocenie zgonu wskutek PAH i dowolnej przyczyny w czasie do końca trwania badania wyniki HR wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Ocena czasu do wystąpienia zgonu z dowolnej w czasie trwania do końca badania, był kolejnym ważnym punktem końcowym

Drugorzędowe punkty końcowe

Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano wystąpienie zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w okresie do końca leczenia (wraz ze składowymi tego punktu końcowego) oraz wystąpienia zgonu związanego z PAH, a także zgonu z dowolnej przyczyny do końca badania (EOS).

Ponadto w badaniu oceniono również inne drugorzędowe punkty końcowe z zakresu skuteczności terapii tj. zmiana dystansu w 6 MWT względem wartości wyjściowej oraz brak pogorszenia w zmodyfikowanej klasie czynnościowej wg NYHA/WHO, oba punkty dla okresu 26 tygodni.

Ocena kliniczna wyniku dla punktów końcowych 6MWT oraz FC-WHO była przeprowadzana, a dane były gromadzone podczas skrinnigu wyjściowo oraz w tygodniach 8, 16, 26 i co każde 6 miesięcy później, a także w przypadku podejrzenia pogorszenia choroby. Analiza ITT została zachowana w ocenie skuteczności za wyjątkiem oceny FC-WHO, 6MWT i zmiany poziomu NT-proBNP.

Tabela 16 Status FC-WHO, pogorszenie PAH, zmiana dystansu w 6MWT, zmiana wartości parametrów hemodynamicznych, zmiana poziomu NT-proBNP w plazmie, zmiana liczby punktów duszności w skali Borga względem baseline; 26 tyg. (GRIPHON); SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA

Badanie	Punkt końcowy	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p	
GRIPHON	Brak pogorszenia FC-WHO*	SEL+PDE-5i+ERA	571	444 (77,8)	1,16 (0,81; 1,66)#	0,28	
		PL+PDE-5i+ERA	574	430 (74,9)			
		PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0)			
Badanie	Punkt końcowy	I	N	% wyjściowo*	% końcowo*	p	
GRIPHON	Status FC-WHO/NYHA: I	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,7	2,1	bd	
		PL+PDE-5i+ERA	574	0,9	2,6		
	Status FC-WHO/NYHA: II	SEL+PDE-5i+ERA	571	48,0	48,0	bd	
		PL+PDE-5i+ERA	574	44,4	40,8		
	Status FC-WHO/NYHA: III	SEL+PDE-5i+ERA	571	51,3	31,3	bd	
		PL+PDE-5i+ERA	574	54,7	34,3		
	Status FC-WHO/NYHA: IV	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	1,8	bd	
		PL+PDE-5i+ERA	574	0,0	2,4		
	Brak danych	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	16,8&	bd	
		PL+PDE-5i+ERA	574	0,0	19,9&		
	Badanie	Punkt końcowy	I	N	Średnia zmiana (SD) [95% CI]^^	MD (95% CI)^	p

GRIPHON	Dystans 6MWT**[m]	SEL+PDE-5i+ERA	574	4,0***	12,0 (1; 24)***	0,003
		PL+PDE-5i+ERA	582	-9,0***		
GRIPHON	Stężenie białka NT-proBNP^{^^} [ng/l]	SEL+PDE-5i+ERA	460	-34,5 [-237; 90]##	-123 (-175; -78)##	<0,001
		PL+PDE-5i+ERA	449	18,0 [-87; 325]##		

*Brakujące dane (18,3%) uwzględniono w analizie jako wystąpienie pogorszenia;

**Brakujące dane (21,6%) uwzględniono jako 0m lub 10m w badaniu GRIPHON;

***Dotyczy mediany: zmiana mediany i różnica zmiany mediany (99% CI);

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^względem baseline

^^^uwzględniono jedynie pacjentów z dostępnymi danymi dla tego punktu końcowego;

#OR wraz z 99% CI;

##Dotyczy mediany: zmiana mediany [Q1; Q3] i różnica zmian median (95% CI);

NI - nieistotne;

&Pacjenci, u których nie było danych odnośnie statusu zakwalifikowano jako mających pogorszenie do analizy pogorszenia statusu FC-WHO

Coghlan 2018

Analiza *post-hoc* do włączonego do analizy głównej badania RCT III fazy GRIPHON, została wcześniej przeprowadzona w populacji leczonych wcześniej pacjentów z PAH – SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA, znajdujących się wyłącznie w III FC-WHO. Na podstawie danych *post-hoc* pochodzących z publikacji Coghlan 2018, analizie poddano również subpopulację pacjentów z PAH, znajdujących się wyłącznie w III FC-WHO, leczonych PDE-5i+ERA. Wyniki dla populacji pacjentów zostały opracowane na podstawie badania GRIPHON.

*Należy podkreślić, iż subpopulacja pacjentów z badania Coghlan 2018 znajdujących się w III klasie FC-WHO była zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego Programu Lekowego. Wyniki z analizy *post-hoc* badania GRIPHON dostarczają bardziej szczegółowych danych na temat efektywności klinicznej i bezpieczeństwa seleksypagu w subpopulacji pacjentów po nieskuteczności leczenia schematem ERA+PDE-5i i będących w III klasie czynnościowej wg WHO. Przeprowadzona analiza wykazała, że SEL stosowany w skojarzeniu z ERA+PDE-5i charakteryzuje się efektywnością zbliżoną do tej w populacji ogólnej z badania GRIPHON oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Pierwszorzędowe punkty końcowe

W badaniu Coghlan 2018 pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był czas do wystąpienia zgonu lub zachorowania związanego z PAH. Wyniki dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

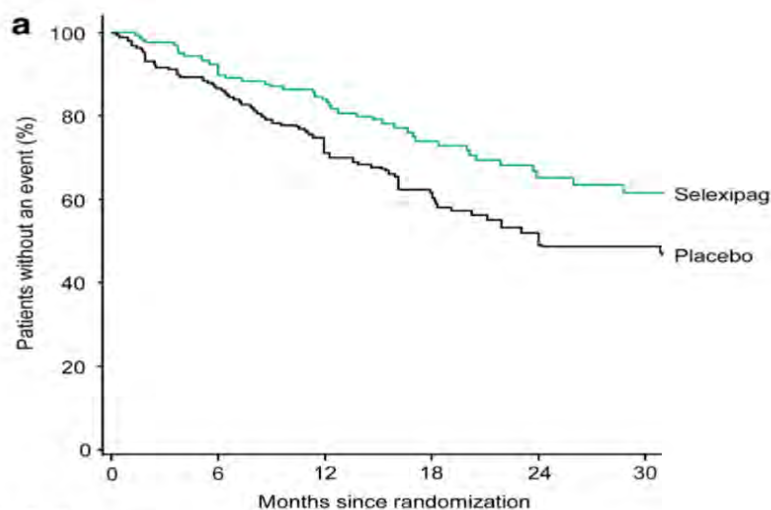
Tabela 17 Wyniki dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w badaniu GRIPHON dla populacji pacjentów w III FC-WHO, wcześniej stosujących PDE-5i+ERA (Coghlan 2018)

Punkt końcowy	III FC-WHO			
	SEL+PDE-5i+ERA (N=122)	PL+PDE-5i+ERA (N=133)	HR (95% CI)	p-wartość
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmujący zachorowanie lub zgon do końca okresu leczenia				
Wszystkie zdarzenia	41 (33,6%)	59 (44,4%)	0,74 0,50; 1,10	bd
Hospitalizacja w skutek pogorszenia PAH	24 (19,7%)	33 (24,8%)	bd	bd
Progresja choroby	10 (8,2%)	16 (12,0%)	bd	bd
Zgon z dowolnej przyczyny	4 (3,3%)	2 (1,5%)	bd	bd
Rozpoczęcie pozajelitowej terapii prostanoidami lub długotrwałej terapii tlenem w skutek pogorszenia PAH	3 (2,5%)	7 (5,3%)	bd	bd
Konieczność przeszczepienia płuc lub przedśionkowej septostomii balonowej w skutek pogorszenia PAH	0	1 (0,75%)	bd	Bd

W grupie chorych z III FC-WHO stosujących terapię dwulekową (ERA+PDE-5i), SEL+PDE-5i+ERA powodowała redukcję ryzyka wystąpienia zgonu lub zachorowania o 26% w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA (HR=0,74; [95%CI: 0,50; 1,10]), co było zbliżone z wynikami dla całej populacji (HR=0,60).

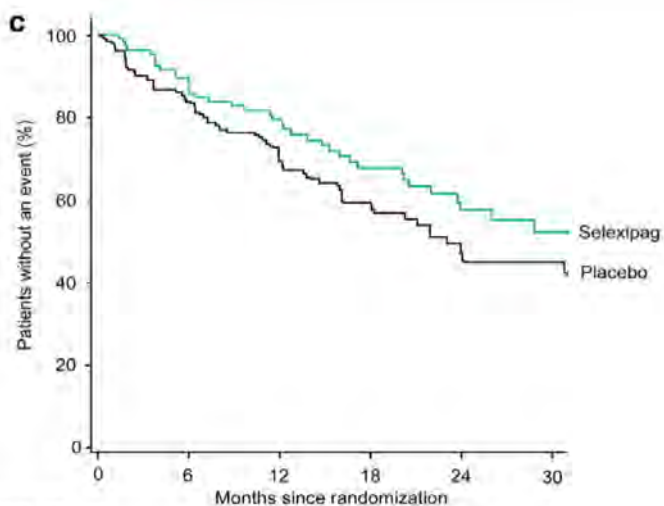
Najczęściej raportowane zdarzenia w ramach tego punktu końcowego były związane z hospitalizacją z powodu pogorszenia PAH i progresji choroby. W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 33% (HR=0,67; [95% CI: 0,45; 1,01]) w populacji III FC-WHO.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) dla okresu 12 msc.(na podstawie krzywych Kaplana-Meiera) wyniosło 79,5% (95% CI: 70,2; 86,1) i 70,1% (95% CI: 61,1; 77,4) odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA i PL+PDE-5i+ERA w populacji III FC-WHO.



Patients at risk	0	6	12	18	24	30
Selexipag	179	140	105	70	43	31
Placebo	197	158	119	70	44	27

Wykres 1. Wpływ seleksypagu na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (M/M) w populacji ogólnej (Coghlan 2018)



Patients at risk	0	6	12	18	24	30
Selexipag	122	92	68	47	28	17
Placebo	133	104	77	46	31	19

Wykres 2. Wpływ seleksypagu na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (M/M) w populacji III FC-WHO.

Drugorzędowe punkty końcowe

Jako drugorzędowe punkty końcowe oceniono występowanie zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH oraz wystąpienia zgonu związanego z PAH, a także zgonu z dowolnej przyczyny w okresie do końca badania.

W populacji pacjentów z III FC-WHO ryzyko zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH w grupie przyjmujących SEL+PDE-5i+ERA było o 29% niższe, niż w grupie PL+PDE-5i+ERA (HR=0,71; [95%CI: 0,43; 1,18]).

W zależności od początkowego wyniku w 6MWT, redukcja tego ryzyka wyniosła 37% (HR=0,63; [95% CI: 0,38; 1,05]) w populacji III FC-WHO.

Przez końcem badania zmarło 25 pacjentów w ramieniu SEL+PDE-5i+ERA (20,5%) oraz 28 pacjentów w ramieniu PL+PDE-5i+ERA (21,1%) (HR=1,05; [95% CI: 0,61; 1,81]). W zależności od początkowego wyniku w 6MWT w populacji III FC-WHO HR wyniósł 0,95 (95% CI: 0,55; 1,64).

Punkt końcowy	III FC-WHO			
	SEL+PDE-5i+ERA (N=122)	PL+PDE-5i+ERA (N=133)	HR (95% CI)	p-wartość
Drugorzędowe punkty końcowe				
Wszystkie zdarzenia	26 (21,3%)	38 (28,6%)	0,71 (0,43; 1,18)	bd
Hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH	26 (21,3%)	36 (27,0%)	bd	bd
Zgon z powodu PAH	0	2 (1,5%)	bd	bd

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów

Wnioskodawca podjął decyzję o zestawieniu wyników dla analizowanej analizowanej interwencji i komparatorów, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te interwencje oraz brakiem odpowiednio zaprojektowanych badań po stronie komparatorów, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego terapii z seleksypagiem względem EPO+PDE-5i+ERA, TRE+PDE-5i+ERA oraz ILO+PDE-5i+ERA.

Należy podkreślić, że schemat z udziałem seleksypagu jest jedyną terapią PAH z udowodnioną skutecznością w kombinacji trójlekowej stosowanej, jako element terapii sekwencyjnej, potwierdzonej w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Obecnie stosowane w warunkach polskich alternatywne technologie medyczne nie posiadają równie wiarygodnych, jak w przypadku terapii z seleksypagiem dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej.

Badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego dla EPO+PDE-5i+ERA są badaniami o znacznie niższej wiarygodności. Badanie BERGOT 2014 było nierandomizowanym badaniem obserwacyjnym oceniającym pacjentów wcześniej leczonych z PAH. Natomiast badanie EPITOME-1 było badaniem randomizowanym przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w którym nie zastosowano zaślepienia. W badaniu przeprowadzono eksploracyjną analizę danych. Ze względu na powyższe analiza statystyczna próby przedstawionej w tym badaniu ma jedynie charakter opisowy. Celem badania EPITOME-1 było porównanie bezpieczeństwa, tolerancji, farmakokinetyki oraz skuteczności produktów leczniczych Veletri (epoprostenol AM) i Flolan (epoprostenol GM). W badaniu BERGOT 2014 7 pacjentów (20%) otrzymywało leczenie skojarzone EPO+ERA, natomiast 28 pacjentów (80%) przyjmowało schemat EPO+PDE-5i+ERA. W przypadku badania EPITOME-1 10 pacjentów (50%) przyjmowało EPO w skojarzeniu z ERA+PDE-5i. Zarówno w badaniu BERGOT 2014, jak i w badaniu EPITOME-1 autorzy prac nie przedstawili informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz Era otrzymywali pacjenci. Do badania EPITOME-1 kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, CTD-PAH, DT-PAH) oraz z klasą czynnościową FC-NYHA III-IV (klasa III: 80% pacjentów, klasa IV: 15% pacjentów). W badaniu *Bergot 2014* wzięli udział dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym PAH i objawami o natężeniu od II do IV według klasyfikacji NYHA (klasa II: 12% pacjentów, klasa III: 56% pacjentów, klasa IV: 32% pacjentów).

W przypadku dowodów naukowych dla komparatora TRE+PDE-5i+ERA, nie odnaleziono żądanych badań randomizowanych oceniających skuteczność terapii w populacji pacjentów z PAH w III FC-WHO. Jedyne badania dla tego komparatora opierały się na badaniu obserwacyjnym JACOBS 2009, w którym porównywano efekty leczenia terapii łączonej zawierającej prostanoidy (treprostynil podawany w ciągłym wlewie podskórnym s.c./epoprostenol podawany dożylnie i.v. oraz bosentan lub sildenafil i bosentan, oraz na badaniu

retrospektywnym OLSSON 2019, w którym analizowano skuteczność treprostynilu i.v. dodawanego dotychczasowej terapii u pacjentów z PAH. Autorzy badania JACOBS 2009 nie podali danych na temat liczby pacjentów stosujących treprostynil w schemacie tórklekowym TRE+PDE-5i+ERA. Podano wyłącznie informację ogólną o dodaniu prostanoidów (TRE lub EPO) do schematu SIL+BOS u 10 pacjentów. W badaniu Jacobs 2009 nie przedstawiono również informacji na temat wyjściowej klasy NYHA/WHO. Natomiast w przypadku próby klinicznej OLSSON 2019 nie przedstawiono informacji, jakie leki z grupy PDE-5i oraz ERA otrzymywali pacjenci. Do badania OLSSON 2019 kwalifikowali się dorośli chorzy z PAH (IPAH, HPAH, PAH w przebiegu twardziny układowej, mieszane CTD-PAH, CHD-PAH oraz inne postaci PAH) oraz z klasą czynnościową FC-WHO I/II-IV (klasa I/II: 6%, klasa III: 77% pacjentów, klasa IV: 17% pacjentów).

W przypadku iloprostu stosowanego w skojarzeniu w formie inhalacji z sildenafilem oraz bosentanem (ILO+PDE-5i+ERA) w populacji leczonych wcześniej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym płucnym nie zidentyfikowano żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych, spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Szczegółowa charakterystyka badań dla komparatorów w AKL Wnioskodawcy – Rozdział 16.4 – 16.5.

Analizę wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego z seleksypagiem z wynikami badań dla komparatorów (EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+DE-5i+ERA) przeprowadzono dla zbieżnych punktów końcowych z zbliżonych okresach obserwacji (8-17 tygodni, 16 – 40 tygodni, 20 msc.-4,5 lat, 70,7 tyg.-80 tyg., 70,7 tyg.-140 tyg.). Należy podkreślić, że z uwagi na dużą różnorodność badań (pod względem typu badań, metodologii, definicji punktów końcowych, wielkości prób) wnioskodawca postanowił zestawić wszystkie dane dla istotnych punktów końcowych, nawet jeśli nie znaleziono zbieżności tych punktów końcowych między interwencjami oraz punkty końcowe, które uznano za zbliżone lub wykazujące jakiegokolwiek podobieństwo, celem wyciągnięcia pełniejszych wniosków (z naciskiem na wyniki dla zbieżnych punktów końcowych pod względem definicji oraz okresu obserwacji).

Wyniki odnoszące się do punktów końcowych istotnych klinicznie dotyczących przeżycia, wystąpienia zgonów i przeszczepienia płuc, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zachorowanie lub zgon (M/M), zgony z dowolnej przyczyny, całkowite przeżycie i transplantacje – zestawienie danych; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA.

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) lub wskaźnik przeżycia w %	
Zestawienie danych dla 70,7-80 tygodniowego okresu obserwacji: zgony						
GRIPHON	Zachorowanie lub zgon (M/M)^	SEL+PDE-5i+ERA	Mediana: 70,7 tyg.+7 dni	574	155 (27,0)	
		PL+PDE-5i+ERA		582	242 (41,6)	
		SEL+PDE-5i+ERA		122 [§]	41 (33,6)	
		PL+PDE-5i+ERA		133 [§]	59 (44,4)	
GRIPHON	Zgon ogółem (z dowolnej przyczyny)	SEL+PDE-5i+ERA	Mediana: 70,7 tyg.+7 dni	574	28 (4,9)	
		SEL+PDE-5i+ERA		122 [§]	4 (3,3)	
		SEL+PDE-5i+ERA	do 4,5 lat	574	100 (17,4)	
		Bergot 2014	EPO+PDE-5i+ERA	80 tyg. (20 msc.)	35	14 (40)
		Olsson 2019	TRE+PDE-5i+ERA	140 tyg. (35 msc.)	126	40 (32)
Bergot 2014	Całkowite przeżycie	EPO+PDE-5i+ERA	1-roczone	24	76% (bd)	
		EPO+PDE-5i+ERA	2-letnie	14	58% (bd)	
		EPO+PDE-5i+ERA	3-letnie	3	53% (bd)	
Olsson 2019	Przeżycie wolne od przeszczepienia płuc	TRE+PDE-5i+ERA	1-roczone	88	81% (bd)	
		TRE+PDE-5i+ERA	3-letnie	33	53% (bd)	
		TRE+PDE-5i+ERA	5-letnie	6	42% (bd)	
Zestawienie danych dla 70,7-80 tygodniowego okresu obserwacji: przeszczepienia płuc						

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%) lub wskaźnik przeżycia w %
GRIPHON	Potrzeba transplantacji płuc lub przedślonkowej septosomii balonowej	SEL+PDE-5i+ERA	Mediana: 70,7 tyg.+7 dni	574	1 (0,2)
		SEL+PDE-5i+ERA		122 ^{&}	0
Bergot 2014	Przeszczepienia płuc	EPO+PDE-5i+ERA	80 tyg. (20 msc.)	35	4 (11,4)
Olsson 2019		TRE+PDE-5i+ERA	140 tyg. (35 msc.)	126	15 (12)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA w ocenie innych analizowanych w badaniach punktów końcowych w okresie obserwacji 16 – 40 tygodni.

Tabela 19. Inne punkty końcowe skuteczności – zestawienie danych dla zbieżnych okresów obserwacji 16-40 tyg.; SEL+PDE-5i+ERA vs EPO+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	I	N	% wyjściowo	% końcowo	
GRIPHON	Status FC-WHO/NYHA	I	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,7	2,1
Bergot 2014			16	EPO+PDE-5i+ERA	25	-	4,0
GRIPHON		II	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	48,0	48,0
Bergot 2014			16	EPO+PDE-5i+ERA	25	12,0	40,0
Olsson 2019		I/II	40	TRE+PDE-5i+ERA	126	6,0	24,0
GRIPHON		III	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	51,3	31,3
Bergot 2014			16	EPO+PDE-5i+ERA	25	56,0	56,0
Olsson 2019			40	TRE+PDE-5i+ERA	126	77,0	58,0
GRIPHON		IV	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	1,8
Bergot 2014			16	EPO+PDE-5i+ERA	25	32,0	0
Olsson 2019			40	TRE+PDE-5i+ERA	126	17,0	18,0
GRIPHON		Brak danych	26	SEL+PDE-5i+ERA	571	0,0	16,8 ^{&}
Badanie		Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	I	N	Średnia zmiana (SD) [95% CI]^ [^]	
GRIPHON		Dystans w 6MWT**[m]	26	SEL+PDE-5i+ERA	574	4,0 ^{***}	
Simonneau 2012			17	SEL+PDE-5i+ERA	33	24,7 MD=[-1,6; 50,9]	
Bergot 2014			16	EPO+PDE-5i+ERA	19	41 (75)	
Jacobs 2009	16		TRE+PDE-5i+ERA	10	57 (8; 107)		
Olsson 2019	40		TRE+PDE-5i+ERA	126	331 (220; 434) [#] ; 346 (228; 455) ^{\$}		
GRIPHON	Stężenie białka NT-proBNP [ng/l]	26	SEL+PDE-5i+ERA	460	-34,5 [-237; 90]		
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA		MD= -212,8 (-1012,1; 586,5)		
Olsson 2019		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	2468 (1289; 4459) [#] ; 804 (252; 3873) ^{\$}		

<i>Simonneau 2012</i>	PVR [dyna*s/cm ⁵]	17	SEL+PDE-5i+ERA	32	-129,8 (309,7)
<i>Bergot 2014</i>		16	EPO+PDE-5i+ERA	20	-299 (461)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	935 (687; 1413)#; 695 (525; 930)\$
<i>Simonneau 2012</i>	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; mPAP [mm Hg]	17	SEL+PDE-5i+ERA	32	-1,7 (11,0)
<i>Bergot 2014</i>		16	EPO+PDE-5i+ERA	20	-2,3 (6,0)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	55 (48; 64)#; 51 (45; 58)\$
<i>Simonneau 2012</i>	Ciśnienie w prawym przedsionku; RAP [mm Hg]	17	SEL+PDE-5i+ERA	30	0,3 (3,5)
<i>Bergot 2014</i>		16	EPO+PDE-5i+ERA	18	-0,2 (4,0)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	8 (6; 12)#; 9 (6; 13)\$
<i>Simonneau 2012</i>	Wskaźnik sercowy; [litr/min/m ²]	17	SEL+PDE-5i+ERA	32	0,3 (0,5)
<i>Bergot 2014</i>		16	EPO+PDE-5i+ERA	20	0,5 (0,7)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	2,2 (1,7; 2,7)#; 2,6 (2,2; 3,0)\$
<i>Simonneau 2012</i>	Wysycenie krwi żyłnej tlenem, SvO2 [%]	17	SEL+PDE-5i+ERA	26	1,9 (10,6)
<i>Olsson 2019</i>		40	TRE+PDE-5i+ERA	126	61 (55; 66)#; 64 (56; 68)\$

Analizując wyniki dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii z komparatorami należy podkreślić, iż jedynie w przypadku badania GRIPHON był analizowany złożony punkt końcowy obejmujący zachorowanie lub zgon (M/M), którego analiza wykazała, że SEL zastosowany w monoterapii (20%) lub dodanie SEL do wcześniej stosowanej terapii (kombinacja ERA+PDE-5i (33%) albo ERA (15%) albo PDE-5i (32%)) istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon (M/M - pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania) w stosunku do grupy placebo (40% redukcja ryzyka M/M, $p < 0,0001$). W grupie chorych z III FC-WHO stosujących terapię dwulekową (ERA+PDE-5i), SEL+PDE-5i+ERA redukuje ryzyko wystąpienia zgonu lub zachorowania o 26% w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]), co było zbliżone z wynikami dla całej populacji (HR=0,60).

W przypadku badań włączonych do analizy po stronie komparatorów, nie oceniano złożonych punktów końcowych typu M/M. Z tego względu dokonano zestawienia wyników dla zgonu z dowolnej przyczyny dla okresu obserwacji wynoszącego 70,7 tyg. – 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Odsetek zgonów ogółem był większy u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (40%) oraz z TRE+PDE-5i+ERA (32%) w porównaniu do stosujących SEL+PDE-5i+ERA (3,3% w populacji pacjentów w III-FC-WHO; 4,9% w populacji ogółem). W ocenie całkowitego przeżycia dane dotyczą jedynie komparatorów EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA oraz poglądowo z uwagi na istotność tego punktu końcowego zostały one przytoczone. U pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA w okresach obserwacji dla 1 roku, 2, i 3 lat można zaobserwować wskaźniki całkowitego przeżycia malejące od 76% do 53% (BERGOT 2014). W pracy OLSSON 2019 odnoszącym się do TRE+PDE-5i+ERA wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc dla 1, 3 i 5 lat wyniosły odpowiednio 81%, 53% oraz 42%.

Ponadto zestawiono wyniki dla przeszczepienia płuc lub przeszczepienia płuc dla okresu obserwacji również wynoszącego 70,7 tyg. – 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Analizując wyniki zestawienia dla transplantacji, można było zaobserwować, że są one zdecydowanie wyższe po stronie komparatorów (11,4% w przypadku epoprostenolu, 12 % w przypadku treprostynilu) w porównaniu z wnioskowaną technologią (SEL+PDE-5i+ERA). Jednakże analizując ten punkt końcowy należy mieć na uwadze, że dla analizowanej interwencji oceniano potrzebę wykonania transplantacji, a dla EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA realnie przeprowadzony zabieg.

W przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych porównując ocenianą interwencję z EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA w 16 – 40 tyg. okresie obserwacji, wyniki porównawcze odnośnie statusu FC-WHO/NYHA można odnieść w ocenie wyjściowego i końcowego stanu FC-WHO/NYHA, pamiętając, że wyjściowo pacjenci w badaniu po stronie komparatorów byli w bardziej zaawansowanym stadium choroby (32% IV FC-WHO-NYHA w badaniu po stronie epoprostenolu oraz 17% IV FC-WHO w badaniu po stronie treprostynilu), w porównaniu do SEL, gdzie jedynie 3 pacjentów (0,5%) było w IV FC WHO, i nie uwzględniono ich w analizie dla tego punktu końcowego. Zarówno w badaniu GRIPHON, jak i badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA, obserwuje się poprawę stanu klinicznego pacjentów względem ich wyjściowego stanu (redukcja o 20% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla SEL vs redukcja o 32% odsetka pacjentów w

IV FC-WHO/NYHA w badaniu dla EPO+PDE-5i+ERA vs redukcja o 19% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla TRE). Jednakże w badaniu po stronie TRE nastąpił wzrost odsetka pacjentów w IV FC-WHO o 1%.

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe dla PVR, mPAP, RAP, wskaźnika sercowego oraz SvO₂ dla 16-40 tyg. okresu obserwacji. W przypadku parametru PVR odnotowano większe zmiany na korzyść komparatora EPO+PDE w porównaniu do SEL+PDE-5i+ERA, jednakże należy tutaj mieć na uwadze fakt, iż duża część pacjentów leczonych EPO+PDE-5i była w IV FC-WHO-NYHA, w związku z czym łatwiej było u tych pacjentów uzyskać większą poprawę wskaźników hemodynamicznych. W badaniu OLSSON 2019 ocena parametrów hemodynamicznych oraz stężenie białka NT-proBNP zostało wyrażone w postaci mediany (wartość początkowa oraz wartość końcowa), dlatego nie można było przeprowadzić porównania z ocenianą interwencją. Zmiany w przypadku pozostałych parametrów hemodynamicznych były zbliżone pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem EPO+PDE-i+ERA.

W ocenie sprawności wysiłkowej (6MWT) największą zmianę odnotowano na korzyść TRE+PDE-5i+ERA.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie GRIPHON i Simonneau 2012

W analizie wnioskodawcy w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania seleksypagu w porównaniu z placebo u pacjentów z PAH w II-III FC-WHO stosujących wcześniej terapię dwulekową ERA+PDE-5i przedstawiono wyniki badania RCT III fazy GRIPHON oraz badania RCT II fazy Simonneau 2012, dotyczące wystąpienia działań niepożądanych (AEs), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (TEAEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia/badania przez pacjentów oraz nieprawidłowości wyników badań parametrów laboratoryjnych i życiowych w okresie obserwacji do 17 tygodnia (Simonneau 2012) oraz w długim okresie do końca leczenia (EOT) i do 30 dni po przerwaniu leczenia SEL+PDE-5i+ERA lub PL+PDE-5i+ERA. Analizę zgonów przeprowadzono szczegółowo w części dotyczącej skuteczności klinicznej, gdyż ten punkt końcowy składał się na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa wraz z obliczeniami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA (GRIPHON, Simonneau 2012)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	p-wartość [^]	NNT/NNH (95% CI) [^]
GRIPHON	Przedwczesne przerwanie leczenia*	Mediana: SEL: 16,7 PL: 24	SEL+PDE-5i+ERA	574	130 (22,6)	1,64 (1,22; 2,22)	0,001	14 (9; 33)
			PL+PDE-5i+ERA	582	88 (15,1)			
		Faza titracji (do 12 tyg.) ^{##}	SEL+PDE-5i+ERA	574	48 [^] (8,3) ^{##}	1,52 (0,96; 2,40)	0,075	-
			PL+PDE-5i+ERA	582	33 [^] (5,7) ^{##}			
GRIPHON	Przerwanie leczenia po osiągnięciu pierwszorzędowego p.k.	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	574	155 (27,0 [^])	0,52 (0,41; 0,67)	<0,001	7 (6; 11)
			PL+PDE-5i+ERA	582	242 (41,6 [^])			
Simonneau 2012	Przerwanie leczenia/badania ^{**}	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	2 (6,1 [^])	0,58 (0,05; 7,16)	0,672	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 [^])			
GRIPHON	Przerwanie leczenia z powodu AEs	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	82 (14,3)	2,17 (1,47; 3,23)	<0,001	14 (10; 28)
			PL+PDE-5i+ERA	577	41 (7,1)			
GRIPHON	≥ 1 AE	Mediana:	SEL+PDE-5i+ERA	575	565 (98,3)	1,82 (0,83; 3,98)	0,13	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p-wartość^	NNT/NNH (95% CI)^
Simonneau 2012		SEL: 70,7 PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	559 (96,9)	0,26 (0,004; 19,03)	0,54	-
		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	31 (93,9^)			
GRIPHON	≥1 ciężkie AE^^	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	252 (43,8)	0,88 (0,69; 1,10)	0,26	-
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	272 (47,1)			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2^)	0,33 (0,07; 1,56)	0,163	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	4 (40,0^)			
GRIPHON	Ból głowy	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	375 (65,2)	3,85 (3,02; 4,91)	<0,001	4 (3; 4)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	189 (32,8)			
GRIPHON	Biegunka	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	244 (42,4)	3,13 (2,40; 4,08)	<0,001	5 (4; 6)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	110 (19,1)			
GRIPHON	Nudności	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	193 (33,6)	2,22 (1,69; 2,91)	<0,001	7 (5; 10)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	107 (18,5)			
GRIPHON	Ból szczęki	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	148 (25,7)	5,21 (3,54; 7,66)	<0,001	6 (5; 7)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	36 (6,2)			
GRIPHON	Pogorszenie PAH	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	126 (21,9)	0,51 (0,39; 0,66)	<0,001	8 (6; 12)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	206 (35,7)			
GRIPHON	Wymioty	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	104 (18,1)	2,38 (1,66; 3,42)	<0,001	11 (8; 18)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	49 (8,5)			
GRIPHON	Ból kończyn	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	97 (16,9)	2,34 (1,62; 3,40)	<0,001	12 (8; 20)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	46 (8,0)			
GRIPHON	Duszności	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	92 (16,0)	0,72 (0,53; 0,97)	0,03	21 (11; 202)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	121 (21,0)			
GRIPHON	Ból mięśni	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	92 (16,0)	3,04 (2,02; 4,59)	<0,001	10 (8; 16)
		17	PL+PDE-5i+ERA	577	34 (5,9)			
GRIPHON	Zawroty głowy	Mediana:	SEL+PDE-5i+ERA	575	86 (15,0)	1,02 (0,74; 1,41)	0,91	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p-wartość^	NNT/NNH (95% CI)^
		SEL: 70,7 PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	85 (14,7)			
GRIPHON	Obrzęki obwodowe	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	80 (13,9)	0,74 (0,54; 1,01)	0,06	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	104 (18,0)			
GRIPHON	Infekcja górnych dróg oddechowych	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	75 (13,0)	0,93 (0,66; 1,31)	0,68	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	80 (13,9)			
GRIPHON	Zapalenie nosogardzieli	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	75 (13,0)	1,22 (0,86; 1,75)	0,27	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	63 (10,9)			
GRIPHON	Uderzenia gorąca	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	70 (12,2)	2,62 (1,67; 4,11)	<0,001	14 (10; 26)
			PL+PDE-5i+ERA	577	29 (5,0)			
GRIPHON	Bóle stawów	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	62 (10,8)	1,46 (0,98; 2,20)	0,07	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	44 (7,6)			
GRIPHON	Kaszel	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	56 (9,7)	0,82 (0,56; 1,20)	0,30	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	67 (11,6)			
GRIPHON	Zmęczenie	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	46 (8,0)	0,76 (0,51; 1,14)	0,19	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	59 (10,2)			
GRIPHON	Niewydolność prawej komory	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	46 (8,0)	0,78 (0,52; 1,17)	0,23	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	58 (10,1)			
GRIPHON	Nadczynność tarczycy	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	8 (1,4)	17,27 (1,00; 299,19)	0,05	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	0 (0,0)			
GRIPHON	Niedociśnienie	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	29 (5,0)	1,65 (0,91; 3,01)	0,10	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	18 (3,1)			
GRIPHON	Anemia	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	48 (8,3)	1,60 (1,01; 2,56)	0,05	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	31 (5,4)			
GRIPHON	Omdlenie	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	37 (6,4)	0,71 (0,46; 1,10)	0,15	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	51 (8,8)			
GRIPHON	Większe krwawienie	Mediana:	SEL+PDE-5i+ERA	575	14 (2,4)	1,18 (0,54; 2,56)	0,70	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p-wartość^	NNT/NNH (95% CI)^
		SEL: 70,7 PL: 63,7	PL+PDE-5i+ERA	577	12 (2,1)			
GRIPHON	Poziom hemoglobiny <8 g/dl	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	7 (1,3)	1,77 (0,51; 6,06)	0,37	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	4 (0,7)			
GRIPHON	≥1 TEAE	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	499 (86,8)	5,94 (4,44; 7,95)	<0,001	3 (3; 4)
				PL+PDE-5i+ERA	577			
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	367 (72,1)	2,93 (2,26; 3,81)	<0,001	4 (4; 6)
				PL+PDE-5i+ERA	508			
GRIPHON	Ból głowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	363 (63,1)	4,35 (3,39; 5,57)	<0,001	3 (3; 4)
				PL+PDE-5i+ERA	577			
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	203 (39,9)	2,74 (2,07; 3,64)	<0,001	5 (4; 7)
				PL+PDE-5i+ERA	508			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	22 (66,7^)	8,00 (1,45; 44,24)	0,02	3 (2; 9)
				PL+PDE-5i+ERA	10			
GRIPHON	Biegunka	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	205 (35,7)	4,22 (3,10; 5,73)	<0,001	5 (4; 6)
				PL+PDE-5i+ERA	577			
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	151 (29,7)	2,78 (2,02; 3,82)	<0,001	7 (5; 9)
				PL+PDE-5i+ERA	508			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2^)	2,00 (0,21; 18,93)	0,55	-
				PL+PDE-5i+ERA	10			
GRIPHON	Nudności	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	163 (28,3)	2,49 (1,85; 3,36)	<0,001	7 (6; 11)
				PL+PDE-5i+ERA	577			
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	100 (19,6)	2,19 (1,52; 3,15)	<0,001	11 (8; 20)
				PL+PDE-5i+ERA	508			
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	9 (27,3^)	17,35 (0,27; 1130,22)	0,18	-
				PL+PDE-5i+ERA	10			
GRIPHON	Ból szczęki	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	140 (24,3)	8,12 (5,09; 12,95)	<0,001	5 (5; 6)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p-wartość^	NNT/NNH (95% CI)^	
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	PL+PDE-5i+ERA	577	22 (3,8)	6,34 (3,86; 10,41)	<0,001	6 (5; 8)	
			SEL+PDE-5i+ERA	509	105 (20,6)				
			PL+PDE-5i+ERA	508	20 (3,9)				
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	12 (36,4^)	25,81 (0,40; 1666,71)	0,13	-	
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)				
GRIPHON	Ból mięśni	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	86 (15,0)	3,73 (2,36; 5,88)	<0,001	10 (8; 15)	
			PL+PDE-5i+ERA	577	26 (4,5)				
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	48 (9,4)	3,20 (1,79; 5,72)	<0,001	16 (11; 30)	
			PL+PDE-5i+ERA	508	16 (3,1)				
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	4 (12,1^)	7,05 (0,10; 480,60)	0,37	-	
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)				
GRIPHON	Wymioty	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	86 (15,0)	3,88 (2,45; 6,16)	<0,001	10 (8; 14)	
			PL+PDE-5i+ERA	577	25 (4,3)				
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	39 (7,7)	1,42 (0,86; 2,35)	0,17	-	
			PL+PDE-5i+ERA	508	28 (5,5)				
GRIPHON		Ból kończyn	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	84 (14,6)	3,23 (2,08; 5,02)	<0,001	11 (8; 17)
				PL+PDE-5i+ERA	577	29 (5,0)			
GRIPHON	Faza podtrzymania leczenia		SEL+PDE-5i+ERA	509	66 (13,0)	2,29 (1,47; 3,58)	<0,001	15 (10; 31)	
			PL+PDE-5i+ERA	508	31 (6,1)				
Simonneau 2012	17		SEL+PDE-5i+ERA	33	10 (30,3^)	19,93 (0,31; 1293,69)	0,16	-	
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)				
GRIPHON	Uderzenia gorąca	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	60 (10,4)	2,94 (1,78; 4,86)	<0,001	16 (11; 28)	
			PL+PDE-5i+ERA	577	22 (3,8)				
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	52 (10,2)	3,50 (1,97; 6,22)	<0,001	15 (10; 25)	
			PL+PDE-5i+ERA	508	16 (3,1)				
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2^)		0,27	-	

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p-wartość^	NNT/NNH (95% CI)^	
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)	10,72 (0,16; 711,75)			
GRIPHON	Zawroty głowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	57 (9,9)	1,14 (0,76; 1,69)	0,53	-	
			PL+PDE-5i+ERA	577	51 (8,8)				
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	53 (10,4)	0,90 (0,61; 1,34)	0,61	-	
			PL+PDE-5i+ERA	508	58 (11,4)				
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	5 (15,2^)	8,82 (0,13; 592,05)	0,31	-	
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)				
GRIPHON	Bóle stawów	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	41 (7,1)	1,40 (0,86; 2,28)	0,18	-	
			PL+PDE-5i+ERA	577	30 (5,2)				
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	47 (9,2)	1,81 (1,11; 2,96)	0,02	26 (14; 140)	
			PL+PDE-5i+ERA	508	27 (5,3)				
GRIPHON		Ból mięśniowo-szkieletowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	17 (3,0)	3,49 (1,28; 9,51)	0,02	48 (26; 201)
				PL+PDE-5i+ERA	577	5 (0,9)			
GRIPHON	Faza podtrzymania leczenia		SEL+PDE-5i+ERA	509	11 (2,2)	1,10 (0,46; 2,61)	0,83	-	
			PL+PDE-5i+ERA	508	10 (2,0)				
GRIPHON	Zespół skroniowo-stawowy		Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	3 (0,5)	1,50 (0,26; 8,68)^^^	0,65	-
				PL+PDE-5i+ERA	577	2 (0,3)			
GRIPHON		Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	509	3 (0,6)	3,01 (0,31; 29,00)	0,34	-	
			PL+PDE-5i+ERA	508	1 (0,2)				
Simonneau 2012		Zapalenie nosogardzieli	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	8 (24,2^)	1,28 (0,22; 7,31)	0,78	-
				PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0^)			
Simonneau 2012	Kaszel	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	4 (12,1^)	7,05 (0,10; 480,60)	0,37	-	
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)				
GRIPHON	PAH	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	83 (14,43)	0,60 (0,44; 0,81)	<0,001	14 (9; 33)	
			PL+PDE-5i+ERA	577	127 (22,01)				
Simonneau 2012		17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)		0,11	-	

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p-wartość^	NNT/NNH (95% CI)^
			PL+PDE-5i+ERA	10	2 (20,0^)	0,113 (0,01; 1,56)		
GRIPHON	Niewydolność prawej komory	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	34 (5,91)	0,82 (0,51; 1,32)	0,41	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	41 (7,11)			
GRIPHON	Zapalenie płuc	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	17 (2,96)	0,67 (0,36; 1,26)	0,22	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	25 (4,33)			
GRIPHON	Omdlenie	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	10 (1,74)	0,49 (0,23; 1,06)	0,07	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	20 (3,47)			
GRIPHON	Duszność	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	17 (2,96)	1,32 (0,64; 2,75)	0,46	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	13 (2,25)			
Simonneau 2012	Duszność	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	0,28 (0,02; 4,96)	0,39	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0^)			
GRIPHON	Migotanie przedsionków	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	7 (1,22)	1,77 (0,51; 6,06)	0,37	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	4 (0,69)			
GRIPHON	Ból w klatce piersiowej	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	6 (1,04)	1,00 (0,32; 3,13)	1,00	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	6 (1,04)			
Simonneau 2012	Ból w klatce piersiowej	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
GRIPHON	Zapalenie oskrzeli	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	6 (1,04)	1,51 (0,42; 5,38)	0,53	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	4 (0,69)			
GRIPHON	Ostra niewydolność nerek	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	6 (1,04)	1,00 (0,32; 3,13)	1,00	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	6 (1,04)			
GRIPHON	Upadek	Mediana: SEL: 70,7 PL: 63,7	SEL+PDE-5i+ERA	575	3 (0,52)	0,50 (0,12; 2,01)	0,33	-
			PL+PDE-5i+ERA	577	6 (1,04)			
Simonneau 2012	Ból głowy	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	2 (6,1^)	3,83 (0,05; 279,66)	0,54	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Ból mięśni	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI)^	p-wartość^	NNT/NNH (95% CI)^
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Zapalenie nosogardzieli	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Nudności	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Brodawczak jamy ustnej	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Zaburzenia psychiatryczne	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Rwa kulszowa	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Infekcja dróg moczowych	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Wymioty	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	1 (3,0^)	2,37 (0,03; 189,50)	0,70	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	0 (0,0^)			
Simonneau 2012	Interakcja alkoholu	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0^)	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0^)			
Simonneau 2012	Łagodny przerost gruczołu krokowego	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0^)	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0^)			
Simonneau 2012	Zawał serca	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0^)	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0^)			
Simonneau 2012	Operacja zaćmy	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0^)	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0^)			
Simonneau 2012	Przewlekła obstrukcyjna choroba płuc	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0^)	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0^)			
Simonneau 2012	Infekcja dróg oddechowych	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0^)	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	n (%)	OR (95% CI) [^]	p-wartość [^]	NNT/NNH (95% CI) [^]
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 [^])			
Simonneau 2012	Zatrzymanie moczu	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	0 (0,0 [^])	0,17 (0,01; 3,23)	0,24	-
			PL+PDE-5i+ERA	10	1 (10,0 [^])			
Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg]	I	N	Średnia zmiana# (SD)	MD (95% CI) [^]	p-wartość [^]	
Simonneau 2012	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	-3,6 (17,3)	-0,10 (-12,23; 12,03)	0,99	
			PL+PDE-5i+ERA	10	-3,5 (17,1)			
Simonneau 2012	Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	5,4 (11,2)	2,20 (-6,61; 11,01)	0,62	
			PL+PDE-5i+ERA	10	3,2 (12,8)			
Simonneau 2012	Tętno [liczba uderzeń/min]	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	-0,1 (7,7)	-3,20 (-7,75; 1,35)	0,17	
			PL+PDE-5i+ERA	10	3,1 (6,0)			

*Przedwczesne przerwanie leczenia bez osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego;

**Po 1 pacjencie z każdej grupy przerwało badanie z powodu hospitalizacji wskutek PAH oraz 1 pt w grupie SEL z powodu AEs;

***Dane z badania GRIPHON wyekstrahowano na podstawie danych z rejestru *clinicaltrials.gov* NCT01106014;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^{^^}Ciężkie AE w badaniu GRIPHON odnotowywano w okresie do końca leczenia (EOT) oraz do 30 dni po przerwaniu leczenia;

^{^^^}Obliczono metodą Peto;

#Zmiana na końcu badania względem wartości wyjściowych;

##Dane z GVD [data on file]

Największa liczba występujących zdarzeń niepożądanych była typowa dla terapii związanej z zastosowaniem seleksypagu (ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki). W ocenie pogorszenia PAH oraz duszności uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie występowania, co najmniej 1 AE, co najmniej 1 ciężkiego AEs, czy przedwczesnym przerwaniu leczenia w fazie titracji (do 12 tygodnia), a także w ocenie parametrów życiowych. Wynik istotny statystycznie na korzyść placebo odnotowano w ocenie przedwczesnego przerwania leczenia w okresie z medianą 16,7 i 24 tygodni (NNH=14 (95% CI: 9;33)) oraz przerwania leczenia wskutek wystąpienia AEs (NNH=14 (95% CI: 10;28)). Istotny wynik na korzyść seleksypagu uzyskano w ocenie przerwania leczenia po osiągnięciu M/M (NNT=7 (95% CI: 6;11)).

Analiza TAEs (zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem seleksypagiem) wskazuje na istotną tendencję do redukcji odsetka pacjentów z danymi TAEs w czasie od titracji (miareczkowania) do fazy podtrzymującej leczenie. Odnotowane TAEs, tj.: ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki, ból mięśni, wymioty, ból kończyn, uderzenia gorąca, bóle mięśniowo-szkieletowe, występowały częściej w fazie miareczkowania, natomiast w fazie podtrzymującej leczenia seleksypagiem odsetki pacjentów z TAEs były już mniejsze. Powyższe wnioski stanowią potwierdzenie wcześniejszych obserwacji, w których domniemywano, że poszczególne zdarzenia niepożądane, były wynikiem szybkiej titracji w górę na początku leczenia (która jest konieczna do określenia indywidualnej dawki podtrzymującej leku), gdyż zgodnie z danymi analizy post-hoc badań klinicznych seleksypagu, występowanie wyżej wymienionych działań malało wraz z upływem czasu.

W badaniu Simonneau 2012 większość zdarzeń niepożądanych w grupie leczonych seleksypagiem została zakwalifikowana, jako łagodna (n=5;15,2%) lub umiarkowana (n=20;60,6%). Spośród ciężkich AEs w ocenie badacza do tych, które były możliwie związane z leczeniem SEL zaliczono: ból głowy, nudności, wymioty, ból mięśni i duszność w klatce piersiowej. W grupie placebo żadne z ciężkich AEs nie zostało uznane za związane z leczeniem. Do najczęściej występujących TAEs należały: ból głowy, bóle kończyn, ból szczęki, nudności oraz biegunka, których częstość występowania malała wraz z upływem czasu.

W badaniu nie odnotowano zgonów, ani istotnych klinicznie odchyleń parametrów laboratoryjnych i życiowych z uwzględnieniem pomiarów ciśnienia krwi, tętna, parametrów EKG (QT) w czasie 17 tygodni leczenia i obserwacji.

Autorzy badania Simonneau 2012 przeprowadzili dodatkowo analizę *post-hoc* w podgrupach stratyfikowanych względem leczenia początkowego (w tym także ERA+PDE-5i) i otrzymali wyniki wskazujące na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami SEL vs PL w występowaniu AEs w okresie do 17 tygodni.

Coghlan 2018

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania seleksypagu w porównaniu z placebo u pacjentów z PAH w III FC-WHO stosujących wcześniej terapię dwulekową ERA+PDE-5i analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia/badania przez pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa wraz z obliczeniami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa SEL+PDE-5i+ERA w grupie pacjentów z III FC-WHO (Coghlan 2018)

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
≥1 AE	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	120 (98,,4)	0,19 (0,01; 3,80)	0,277	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	133 (100)			
≥1 SAE	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	60 (49,2)	0,82 (0,50; 1,34)	0,429	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	72 (54,1)			
AEs prowadzące do przerwania leczenia	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	24 (19,7)	3,01 (1,38; 6,60)	0,006	9 (5; 27)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	10 (7,5)			
Poszczególne AEs występujące u >10% pacjentów w którejkolwiek z grup podczas okresu double-blind do 7 dni po przerwaniu leczenia							
Ból głowy	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	91 (74,6)	3,91 (2,30; 6,67)	<0,001	4 (3; 5)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	57 (42,9)			
Biegunka	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	66 (54,1)	2,65 (1,59; 4,41)	<0,001	5 (3; 9)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	41 (30,8)			
Nudności	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	53 (43,4)	2,07 (1,23; 3,50)	0,007	7 (4; 21)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	36 (27,1)			
Ból w szczęcie	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	52 (42,6)	5,43 (2,88; 10; 24)	<0,001	4 (3; 5)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	16 (12,0)			
Pogorszenie PAH	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	34 (27,9)	0,64 (0,38; 1,10)	0,100	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	50 (37,6)			
Wymioty	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	28 (23,0)	2,75 (1,35; 5,60)	0,005	8 (5; 24)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	13 (9,8)			
Ból w kończynie	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	32 (26,2)	2,60 (1,34; 5,03)	0,005	8 (5; 22)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	16 (12,0)			
Duszność	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	29 (23,8)	0,84 (0,47; 1,80)	0,546	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	36 (27,1)			
Uderzenia gorąca	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	26 (21,3)	3,00 (1,41; 6,38)	0,004	8 (5; 23)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	11 (8,3)			
Zawroty głowy	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	21 (17,2)	1,05 (0,54; 2,02)	0,886	-

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR CI)* (95%	wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	22 (16,5)			
Infekcja dróg oddechowych	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	16 (13,1)	0,91 (0,44; 1,85)	0,786	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	19 (14,3)			
Zapalenie nosogardzieli	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	17 (13,9)	0,86 (0,43; 1,73)	0,678	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	21 (15,8)			
Kaszel	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	17 (13,9)	0,86 (0,43; 1,73)	0,678	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	21 (15,8)			
Bóle mięśni	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	16 (13,1)	2,72 (1,08; 6,85)	0,034	13 (7; 132)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	7 (5,3)			
Zmęczenie	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	15 (12,3)	0,96 (0,46; 2,01)	0,907	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	17 (12,8)			
Obrzęki obwodowe	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	15 (12,3)	0,48 (0,25; 0,95)	0,034	10 (6; 94)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	30 (22,6)			
Zapalenie oskrzeli	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	14 (11,5)	1,31 (0,58; 2,95)	0,519	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	12 (9,0)			
Niewydolność prawej komory	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	13 (10,7)	0,81 (0,38; 1,75)	0,599	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	17 (12,8)			
Ból brzucha	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	9 (7,4)	1,10 (0,42; 2,86)	0,849	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	9 (6,8)			
Bóle stawów	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	13 (10,7)	0,87 (0,40; 1,90)	0,730	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	16 (12,0)			
Omdlenie	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	13 (10,7)	0,94 (0,43; 2,06)	0,874	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	15 (11,3)			
Utrata apetytu	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	4 (3,3)	0,27 (0,09; 0,83)	0,022	13 (8; 57)
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	5 (3,8)			
Astenia	61,3	SEL+PDE-5i+ERA	122	6 (4,9)	1,32 (0,39; 4,45)	0,650	-
	60,1	PL+PDE-5i+ERA	133	5 (3,8)			
TEAEs							
≥1 TEAE	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	114 (93,4)	9,15 (4,12; 20,30)	<0,001	4 (3; 5)
		PL+PDE-5i+ERA	133	81 (60,9)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	87 (83,7)	2,93 (1,55; 5,57)	<0,001	5 (4; 12)
		PL+PDE-5i+ERA	118	75 (63,6)			
Ból głowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	88 (72,1)	4,58 (2,70; 7,79)	<0,001	3 (3; 5)
		PL+PDE-5i+ERA	133	48 (36,1)			

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR CI)* (95%	wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	62 (59,6)	3,23 (1,86; 5,61)	<0,001	4 (3; 7)
		PL+PDE-5i+ERA	118	37 (31,4)			
Biegunka	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	54 (44,3)	3,80 (2,14; 6,74)	<0,001	4 (3; 7)
		PL+PDE-5i+ERA	133	23 (17,3)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	45 (43,3)	2,24 (1,27; 3,95)	0,005	6 (4; 19)
		PL+PDE-5i+ERA	118	30 (25,4)			
Nudności	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	44 (36,1)	2,44 (1,38; 4,31)	0,002	6 (4; 16)
		PL+PDE-5i+ERA	133	25 (18,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	32 (30,8)	2,32 (1,22; 4,41)	0,011	7 (4; 29)
		PL+PDE-5i+ERA	118	19 (16,1)			
Ból szczęki	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	50 (41,0)	10,85 (4,87; 24,17)	<0,001	3 (3; 4)
		PL+PDE-5i+ERA	133	8 (6,0)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	36 (34,6)	5,15 (2,46; 10,80)	<0,001	4 (3; 7)
		PL+PDE-5i+ERA	118	11 (9,3)			
Wymioty	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	23 (18,9)	4,92 (1,93; 12,54)	<0,001	7 (5; 16)
		PL+PDE-5i+ERA	133	6 (4,5)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	12 (11,5)	1,79 (0,70; 4,58)	0,221	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	8 (6,8)			
Ból mięśni	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	15 (12,3)	2,52 (0,99; 6,42)	0,052	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	7 (5,3)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	9 (8,7)	2,70 (0,81; 9,04)	0,107	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	4 (3,4)			
Zawroty głowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	14 (11,5)	1,79 (0,74; 4,29)	0,195	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	9 (6,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	14 (13,5)	0,99 (0,46; 2,14)	0,983	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	16 (13,6)			
Ból kończyn	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	28 (23,0)	4,10 (1,85; 9,11)	<0,001	7 (5; 14)
		PL+PDE-5i+ERA	133	9 (6,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	23 (22,1)	3,07 (1,38; 6,80)	0,006	8 (5; 24)
		PL+PDE-5i+ERA	118	10 (8,5)			
Uderzenia gorąca	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	24 (19,7)	3,83 (1,65; 8,89)	0,002	8 (5; 19)
		PL+PDE-5i+ERA	133	8 (6,0)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	22 (21,2)	3,69 (1,56; 8,70)	0,003	7 (5; 19)
		PL+PDE-5i+ERA	118	8 (6,8)			

Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg.]	Interwencja	N	n (%)	OR CI)* (95%	wartość p*	NNT/NNH (95% CI)*
Bóle stawów	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	7 (5,7)	0,61 (0,23; 1,61)	0,322	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	12 (9,0)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	12 (11,5)	1,58 (0,64; 3,92)	0,324	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	9 (7,6)			
Ból mięśniowo-szkieletowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	7 (5,7)	8,03 (0,97; 66,29)	0,053	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	1 (0,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	5 (4,8)	1,44 (0,38; 5,51)	0,595	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	4 (3,4)			
Zespół skroniowo-stawowy	Faza titracji (12 tyg.)	SEL+PDE-5i+ERA	122	-	-	-	-
		PL+PDE-5i+ERA	133	1 (0,8)			
	Faza podtrzymania leczenia	SEL+PDE-5i+ERA	104	-	-	-	-
		PL+PDE-5i+ERA	118	-			

W grupie pacjentów przyjmujących SEL+PDE-5i+ERA wystąpiło łącznie 1259 zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie przyjmującej placebo 1181. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie występowania, co najmniej 1 AE, co najmniej 1 SAE, pogorszenia PAH, duszności, zawrotów głowy, infekcji dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, kaszlu, zmęczenia, zapalenie oskrzeli, niewydolności prawej komory, bólu brzucha, bólu stawów, omdlenia i astenii. W przypadku zdarzeń niepożądanych, takich jak obrzęki obwodowe oraz utrata apetytu wykazana została mniejsza częstość występowania w grupie (SEL+PDE-5i+ERA) wynik istotny statystycznie.

Dane odnoszące się do występowania TEAE a badaniu Coghlan 2018 wykazały, że w fazie titracji więcej tych zdarzeń niepożądanych obserwowano w grupie SEL+PDE-5i+ERA, lecz już w fazie podtrzymującej leczenie można było zaobserwować zmniejszenie ich częstości występowania. Powyższa obserwacja dała tym samym podstawy do wnioskowania, iż proces dostosowywania dawki jest najbardziej „czuły” na występowanie TEAEs, jednak jak potwierdziły wyniki badania zdarzenia te ustępowały częściowo w fazie podtrzymującej leczenie.

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz dla komparatorów

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg./msc.]	I	N	n (%)
Zestawienie danych dla 8-17 tygodniowego okresu obserwacji					
<i>Simonneau 2012</i>	≥1 ciężkie AE	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2)
<i>EPITOME-1^</i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	5 (25)
<i>Simonneau 2012</i>	Ból głowy	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	22 (66,7)
<i>EPITOME-1^</i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	13 (65)
<i>Simonneau 2012</i>	Ból szczęki	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	12 (36,4)
<i>EPITOME-1^</i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	15 (75)
<i>Simonneau 2012</i>	Nudności	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	9 (27,3)
<i>EPITOME-1^</i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	10 (50)

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia [tyg./msc.]	I	N	n (%)
<i>Simonneau 2012</i>	Biegunka	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2)
<i>EPITOME-1^</i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	6 (30)
<i>Simonneau 2012</i>	Uderzenia gorąca	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	6 (18,2)
<i>EPITOME-1^</i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	9 (45)
<i>Simonneau 2012</i>	Bóle kończyn	17	SEL+PDE-5i+ERA	33	10 (30,3)
<i>EPITOME-1^</i>		8	EPO+PDE-5i+ERA	20	3 (15)
Zestawienie danych dla ok. 15,3 - 18,4 miesięcznego okresu obserwacji					
<i>GRIPHON</i>	Ból głowy	70,7 tyg. (ok. 17,7 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	375 (65,2)
		61,3 tyg. (ok. 15,3 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	122 ^{&}	91 (74,6)
<i>Jacobs 2009</i>		18,4 msc.	TRE+PDE-5i+ERA	10	2 (20)
<i>GRIPHON</i>	Biegunka	70,7 tyg. (ok. 17,7 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	244 (42,4)
		61,3 tyg. (ok. 15,3 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	122 ^{&}	66 (54,1)
<i>Jacobs 2009</i>		18,4 msc.	TRE+PDE-5i+ERA	10	1 (10)
<i>GRIPHON</i>	Nudności	70,7 tyg. (ok. 17,7 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	575	193 (33,6)
		61,3 tyg. (ok. 15,3 msc.)	SEL+PDE-5i+ERA	122 ^{&}	53 (43,4)
<i>Jacobs 2009</i>		18,4 msc.	TRE+PDE-5i+ERA	10	1 (10)

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (25%) w porównaniu do ocenianej interwencji (18,2%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 8-17 tyg. ból szczęki, nudności, biegunka, uderzenia gorąca zdecydowanie częściej występowały w przypadku komparatora EPO+PDE-5i+ERA niż w przypadku ocenianej interwencji i wynosiły odpowiednio: 36,4% vs 75%, 27,3% vs 50%, 18,2% vs 30%, 18,2% vs 45% (interwencja vs komparator). Natomiast częściej po stronie ocenianej interwencji występował ból kończyn w porównaniu do EPO+PDE-5i+ERA (30,3% vs 15%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Częstość występowania bólu głowy była zbliżona pomiędzy SEL+PDE-5i-ERA oraz EPO+PDE-5i+ERA.

Porównując interwencję vs TRE+PDE-5i+ERA w długim okresie obserwacji (17,7-18,4 msc.) w analizie zdarzeń niepożądanych mniej korzystne wyniki dla ocenianej interwencji uzyskano dla występowania bólu głowy, biegunki oraz nudności. Jednak należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=575 pacjentów w populacji ogółem oraz N=122 pacjentów w populacji w III FC-WHO vs 10 pacjentów odpowiednio dla SEL+PDE-5i+ERA vs TRE+PDE-5i+ERA, co przyczynia się do niemierności wyników.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że część niepożądanych, jaka wystąpiła po stronie komparatora (TRE) była związana z jego podawaniem w formie dożylniej. Jak mówią wyniki badania JACOBS 2009, w przypadku TRE+PDE-5i+ERA najczęściej występującym zdarzeniem niepożądającym było podrażnienie w miejscu wkłucia (40%), związane z inwazyjną drogą podania, której można uniknąć stosując doustną drogę podania, tak jak ma to miejsce w przypadku wnioskowanej technologii.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Uptravi do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ból głowy, biegunka, nudności, wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienia twarzy. Reakcje te występują najczęściej podczas fazy dobowania dawki. Większość tych działań niepożądanych ma łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabela 22. Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Uptravi

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000 do <1/100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość, zmniejszenie hemoglobiny	
Zaburzenia endokrynologiczne		nadczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		
Zaburzenia serca			tachykardia zatokowa
Zaburzenia naczyniowe	nagle zaczerwienienie twarzy	niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie jamy nosowo-gardłowej (pochodzenia nie zakaźnego)	niedrożność nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty	ból brzucha	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, pokrzywka, rumień	
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	ból szczęk, ból mięśni, ból stawów, ból w kończynach		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból	

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Niedociśnienie

Produkt leczniczy Uptravi ma własności rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować zmniejszenie ciśnienia krwi. Przed przepisaniem produktu leczniczego Uptravi, lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia krwionośne może wywierać niekorzystny wpływ u pacjentów z określonymi współistniejącymi chorobami (np. pacjenci przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory lub dysfunkcją autonomiczną).

Nadczynność tarczycy

Obserwowano nadczynność tarczycy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Uptravi. Zaleca się przeprowadzanie badań czynnościowych tarczycy jako wskazanie kliniczne w przypadku obecności objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadczynności tarczycy.

Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) pacjentom z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania produktu leczniczego Uptravi chorym z TNP, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych. Jeśli zostanie to potwierdzone, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Uptravi.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Uptravi.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha), dlatego produktu leczniczego Uptravi nie należy stosować u tych pacjentów. Ekspozycja na seleksypag i jego czynne metabolity jest zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Uptravi należy podawać raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Uptravi u pacjentów dializowanych, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Uptravi u tych pacjentów.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas stosowania seleksypagu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Komunikaty bezpieczeństwa

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informację dotyczącą potencjalnych sygnałów odnośnie poważnych zagrożeń bądź nowych informacji, bądź nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych w systemie raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) za okres lipiec – wrzesień 2017 dla produktu leczniczego Uptravi. Zgodnie z którą stosowanie produktu leczniczego Uptravi może się wiązać z występowaniem niedociśnienia. Niniejsza informacja została uwzględniona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Uptravi.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono informację z dnia 14.02.2017 na temat dodatkowej oceny produktu leczniczego Uptravi wykonanej przez EMA w związku ze śmiercią 5 pacjentów leczonych seleksypagiem we Francji. W oparciu o wstępną ocenę dostępnych danych, EMA poinformowała, iż lek Uptravi może być w dalszym ciągu stosowany przez pacjentów już poddawanych terapii, jak i rozpoczynających leczenie, zgodnie z aktualnymi informacjami obowiązującymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Podczas, gdy Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC)/EMA dokona całkowitej analizy danych i do czasu opublikowania wniosków końcowych z tej analizy EMA radzi, aby lekarze przepisujący preparat Uptravi ściśle przestrzegali zaleceń i środków ostrożności zawartych w ChPL, a pacjenci stosowali się do zaleceń lekarza.

Dnia 7 kwietnia 2017 roku EMA poinformowała o zakończeniu trwających prac nad oceną produktu leczniczego Uptravi, która została zapoczątkowana z powodu zgonów pięciu pacjentów we Francji. EMA potwierdziła, iż lek może być w dalszym ciągu stosowany zarówno przez pacjentów już poddawanych terapii, jak i rozpoczynających leczenie, jednakże postępowanie lecznicze musi się odbywać zgodnie z danymi zawartymi w drukach informacyjnych. W wyniku przeprowadzonej oceny, uznano, iż nie ma konieczności podejmowania działań regulacyjnych w stosunku do produktu leczniczego Uptravi. wprowadzania zmian do danych zawartych w informacji o leku. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) stwierdził, że dane poddane analizie nie sugerują wzrostu śmiertelności związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Uptravi, a współczynnik umieralności wśród pacjentów przyjmujących lek Uptravi jest porównywalny z danymi dotyczącymi innych leków stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

URPLWMI PB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych opublikowano dwa komunikaty (20.02.2017 r.; 14.04.2017 r.) dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Uptravi., które stanowią tłumaczenie powyższych komunikatów EMA.

WHO

Na stronie WHO-UMC nie odnaleziono żadnych informacji odnoszących się bezpośrednio do bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

4.3. Komentarz Agencji

Analitycy Agencji podzielają zdanie Wnioskodawcy, co do tego, iż głównym ograniczeniem niniejszego raportu są cechy samej analizy, ograniczenia zastosowanych metod analitycznych, które niosą za sobą ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków. Niniejsza uwaga dotyczy zestawienia wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego z seleksypagiem oraz komparatorów. Usprawiedliwieniem po stronie Wnioskodawcy może być fakt braku badań typu head to head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Upravi (seleksypag) stosowanego doustnie w terapii sekwencyjnej (z ERA+PDE-5i) u pacjentów z PAH w III FC-WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej było nieskuteczne lub źle tolerowane, z komparatorami stosowanymi również w terapii sekwencyjnej. Brak odpowiednio zaprojektowanych randomizowanych badań z placebo oraz porównawczych badań z placebo po stronie komparatorów uniemożliwił również przeprowadzenie Wnioskodawcy porównania pośredniego. Wobec powyższego analiza kliniczna Wnioskodawcy oparta została o zestawienie wyników z dostępnych badań dla ocenianego schematu terapeutycznego oraz komparatorów w ramach zbieżnych (podobnych) punktów końcowych w zbliżonych okresach leczenia/obserwacji.

Za kolejny istotny czynnik będący ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej Analitycy Agencji uznali również włączenie do przeglądu systematycznego badań obejmujących szerszą populację niż wnioskowana, a mianowicie pacjentów z PAH w I-IV FC-WHO, o różnej etiologii PAH, nawet jeśli nie wszyscy pacjenci stosowali uprzednio leczenie ERA+PDE-5i. W badaniach RCT włączonych po stronie ocenianych interwencji włączone populacje obejmowały dorosłych z PAH w I-IV FC-WHO (GRIPHON) oraz pacjentów w II-III FC-WHO (Simonneau 2012). Należy jednak zaznaczyć, iż większą część (ponad 50%) w analizowanych populacjach w obydwu badaniach stanowili pacjenci w III FC-WHO. Wnioskodawca celem zniwelowania niejszych ograniczeń, dotyczących wnioskowanej populacji podjął decyzję o zamieszczeniu w AKL wyników badania COGHLAN 2018, gdzie analizowano populację wyłącznie w III FC-WHO, którzy byli wcześniej leczeni PDE-5i+ERA.

Analitycy Agencji podobnie, jak Wnioskodawca za istotne ograniczenie niniejszej analizy uznali również duże zróżnicowanie ocenianych punktów końcowych we włączonych badaniach.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności wprowadzenia refundacji terapii seleksypagiem (SEL) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Stosowanie doustnego schematu seleksypag + sildenafil (PDE-5i) + macytentan/bosentan (ERA), dalej oznaczanego jako SEL+SIL+ERA, porównano z następującymi komparatorami:

- podawany podskronie treprostynil + sildenafil + macytentan/bosentan, dalej oznaczany jako TRE+SIL+ERA;
- podawany wziewnie iloprost + sildenafil + macytentan/bosentan, dalej oznaczany jako ILO+SIL+ERA;
- podawany dożylnie epoprostenol + sildenafil + macytentan, dalej oznaczany jako EPO+SIL+MAC.

W razie pogroszenia klasy funkcjonalnej pacjenci przechodzą na kolejną terapię wg schematu doustny SEL → wziewny ILO → podskórny TRE → dożylny ERA → dożylny TRE. Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (tożsama ze wspólną) i społecznej. Przedstawiony model wykorzystuje mikrosymulacje. Możliwe stany zdrowia to zgon oraz klasy czynnościowe od II do IV, przy czym wszyscy pacjenci początkowo znajdują się w klasie III. Horyzont dożywotni (50-letni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W przypadku wszystkich terapii przyjęto takie same prawdopodobieństwo poprawy klasy funkcjonalnej, tj. prawdopodobieństwo wyznaczone na podstawie badania GRIPHON dla SEL. Różnica w efektach zdrowotnych wynika z odmiennych dróg podania leków, co skutuje różnicami w użytecznościach. Brak różnic w przeżyciu całkowitym.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono m.in. koszty stosowanych leków, rozpoczęcia leczenia, monitorowania, diagnostyki, tlenoterapii i zdarzeń niepożądanych. W ramach analizy z perspektywy społecznej uwzględniono koszty utraconej produktywności przy wykorzystaniu metody kapitału ludzkiego.

Użyteczności stanów zdrowia

Spadki użyteczności związane z drogą podania na podstawie Davies 2019. Użyteczności stanów zdrowia związane z klasą czynnościową na podstawie Keogh 2007.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Uwzględnienie perspektywy społecznej nie wpływa na wyniki inkrementalne z uwagi na brak różnic w przepływie pacjentów pomiędzy klasami funkcjonalnymi, od których uzależniono podejmowanie przez pacjentów pracy zarobkowej.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ – SEL+SIL+ERA vs. TRE+SIL+ERA

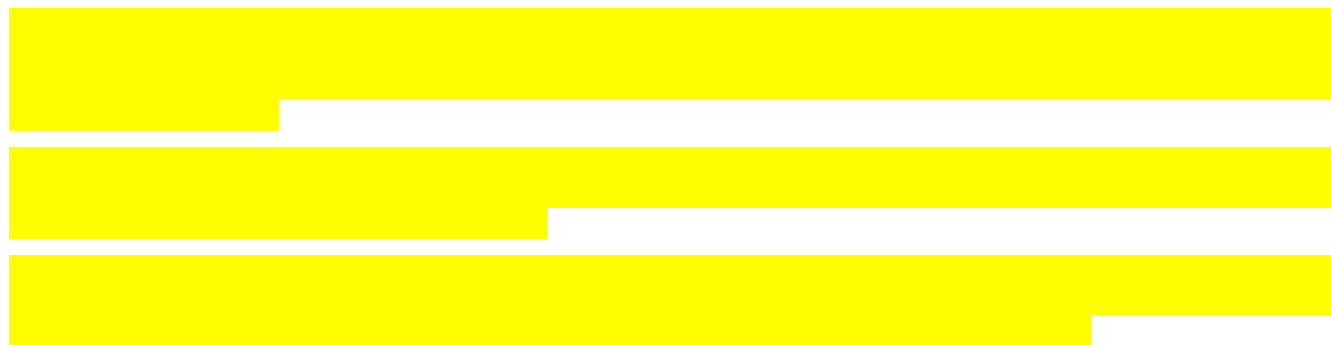
Parametr	SEL+SIL+ERA	TRE+SIL+ERA
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	z RSS: 2 333 634 bez RSS: 2 381 094
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	z RSS: 2,75 bez RSS: 2,81
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ – SEL+SIL+ERA vs. ILO+SIL+ERA

Parametr	SEL+SIL+ERA	ILO+SIL+ERA
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	z RSS: 1 343 717 bez RSS: 1 370 902
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	z RSS: 3,27 bez RSS: 3,35
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]


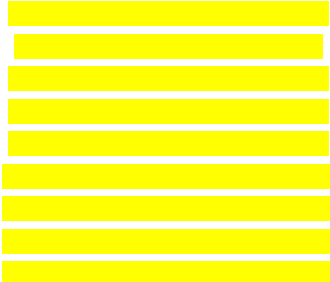

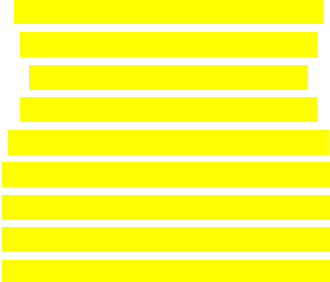

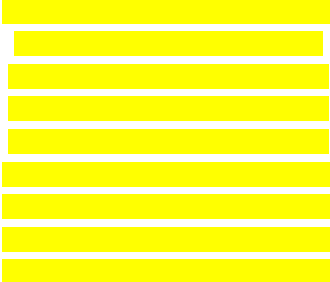
Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ – SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC

Parametr	SEL+SIL+ERA	EPO+SIL+MAC
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	z RSS: 2 391 447 bez RSS: 2 441 480
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	z RSS: 2,61 bez RSS: 2,67
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]



5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 26. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ [zł]

SEL+SIL+ERA vs.	CZN z RSS	CZN bez RSS
TRE+SIL+ERA		
ILO+SIL+ERA		
EPO+SIL+MAC		



¹ 147 024 zł



Wnioskodawca przedstawił badania RCT porównujące wnioskowaną interwencję z placebo. Brak jednak badań umożliwiających porównanie wnioskowanej interwencji z refundowanymi komparatorami. W opinii analityków Agencji **zachodzą zatem okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Poniżej przedstawiono urzędowe ceny zbytu wynikające ze zrównania kosztów w ramieniu interwencji oraz komparatora (dodatkowa analiza CMA wnioskodawcy).

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ [zł]

SEL+SIL+ERA vs.	UCZ z RSS	UCZ bez RSS
TRE+SIL+ERA	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
ILO+SIL+ERA	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
EPO+SIL+MAC	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

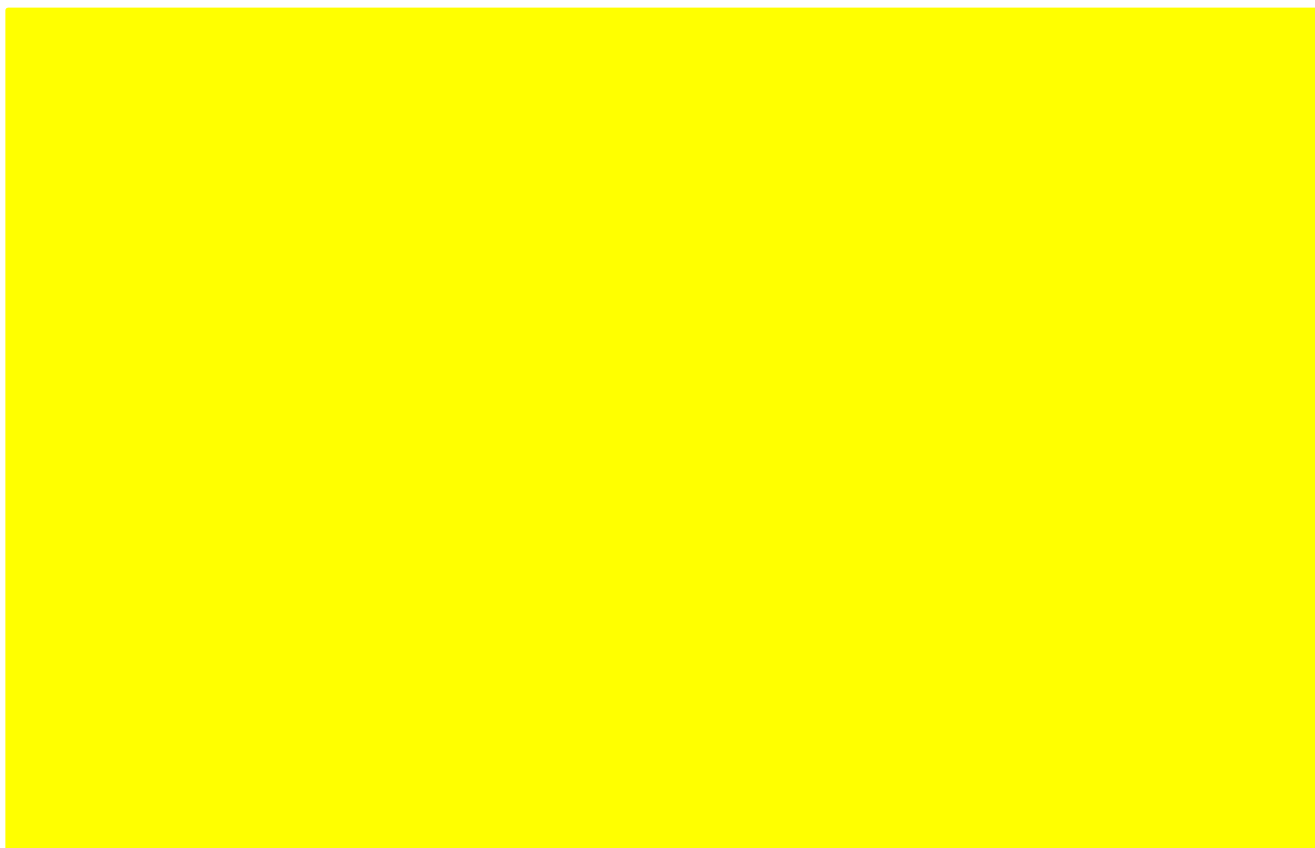


5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analiza wrażliwości prawidłowa. Wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej uwzględniono scenariusze dotyczące braku dyskontowania, 10-letniego horyzontu czasowego, alternatywnych wartości użyteczności, dawkowania, prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu oraz kosztów (łącznie 16 scenariuszy).

Poniżej przedstawiono wykresy rozrzutu oraz krzywą akceptowalności dla porównania z ILO+SIL+ERA, w wariantach uwzględniających RSS pochodzące z analiz wnioskodawcy.



Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla porównania SEL+SIL+ERA vs. TRE+SIL+ERA z uwzględnieniem RSS



Rysunek 4. Wykres rozrzutu dla porównania SEL+SIL+ERA vs. ILO+SIL+ERA z uwzględnieniem RSS



Rysunek 5. Krzywa akceptowalności dla porównania SEL+SIL+ERA vs. ILO+SIL+ERA z uwzględnieniem RSS



Rysunek 6. Wykres rozrzutu dla porównania SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC z uwzględnieniem RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (50-letni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wybrane komparatory prawidłowe, jednak ograniczone do terapii trójlekowych. Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W listopadzie 2019 roku wnioskodawca przeprowadził aktualizację przedstawionych analiz.

Różnica w efektach zdrowotnych wynika z odmiennych dróg podania leków, co skutuje różnicami w użytecznościach. Brak różnic w przeżyciu całkowitym. Różnice w użytecznościach na podstawie pojedynczego badania Davies 2019, które przeprowadzono na 150 zdrowych uczestnikach.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca porównał wyniki modelowania z badaniem GRIPHON oraz rejestrami medycznymi z USA (REVEAL) i Wielkiej Brytanii. Wyniki wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych analiz.

W związku ze znaczną obniżką od 1 stycznia 2020 r. limitu finansowania leków zawierających treprostynil zdecydowano się na aktualizację wyników analiz wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki analiz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 29. Wyniki aktualizacji analizy podstawowej z perspektywy NFZ z RSS – SEL+SIL+ERA vs. TRE+SIL+ERA

Parametr	SEL+SIL+ERA	TRE+SIL+ERA
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 30. Wyniki aktualizacji analizy podstawowej z perspektywy NFZ z RSS – SEL+SIL+ERA vs. ILO+SIL+ERA

Parametr	SEL+SIL+ERA	ILO+SIL+ERA
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 31. Wyniki aktualizacji analizy podstawowej z perspektywy NFZ z RSS – SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC

Parametr	SEL+SIL+ERA	EPO+SIL+MAC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 32. Wyniki aktualizacji analizy progowej i analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ [zł]

SEL+SIL+ERA vs.	Analiza progowa – CZN z RSS	Analiza minimalizacji kosztów – UCZ z RSS
TRE+SIL+ERA	[REDACTED]	[REDACTED]
ILO+SIL+ERA	[REDACTED]	[REDACTED]
EPO+SIL+MAC	[REDACTED]	[REDACTED]

* Dokładność oszacowania poprawiono poprzez trzykrotne wprowadzenie obliczonej ceny za tab. do modelu i wykonanie 100 symulacji.

5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, z którymi można porównać analizę wnioskodawcy.

² 147 024 zł

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ w przypadku wprowadzenia finansowania terapii seleksypagiem (SEL) (produkt leczniczy Uptravi) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) w ramach programu lekowego”.

Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy NFZ. Nie przedstawił jednak wyników z perspektywy wspólnej uzasadniając to zbieżnością wyników do perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Uwzględniono 5-letni horyzont czasowy.

Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, w którym terapia seleksypagiem (SEL) w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27)” w ramach terapii II rzutu dla pacjentów z III klasy czynnościowej wg WHO, nieskutecznie lub źle tolerujących dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych dostępne są takie technologie lekowe jak:

- terapia skojarzona z zastosowaniem dwóch lub trzech poniższych preparatów: bosentan, sildenafil, iloprost / treprostinil / epoprostenol (pacjenci spełniający warunek nieskuteczności lub źle tolerujący dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej);
 - riociguat + bosentan (tylko jeżeli TNP idiopatyczne, dziedziczne lub związane z chorobą tkanki łącznej);
 - macytentan z sildenafilem;
- scenariusz „nowy”, w którym terapia seleksypagiem w skojarzeniu z inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) oraz antagonistą receptorów endoteliny (ERA) jest refundowana w ramach programu lekowego, uwzględniającego kryteria kwalifikacji zaproponowane przez wnioskodawcę

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) uzależnionych od dawki dziennej treprostinil, iloprost, epoprostenol oraz od odsetka leczonych seleksypagiem. Wyniki analizy zostały przedstawione w dwóch wersjach bez zastosowania RSS oraz po wprowadzeniu proponowanego RSS w scenariuszu istniejącym i nowym.

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”, w tym dotyczące:

- **kategoria odpłatności:** produkt leczniczy seleksypag będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego;

- **kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku:** oddzielna grupa limitowa (komentarz analityków Agencji: 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji),

Udział w rynku



6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość populacji

Wnioskodawca wielkości populacji docelowej oszacował na podstawie prezentowanych danych podczas Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, odsetka pacjentów z klasą czynnościowa III wg WHO wśród pacjentów z klasy czynnościowej III+IV wg WHO na podstawie badania Farber 2015 (rejestr pacjentów REVEAL), a także w oparciu o opinie ekspertów klinicznych udzielne w ramach badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę. Przy szacowaniu populacji docelowej wnioskodawca uwzględnił tylko liczebność populacji otrzymujących terapie trójlekowe w ramach programu.

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca uwzględnił przez bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszt seleksypagu, koszty substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego (na podstawie komunikatów DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 04.2018-03.2019, komunikatów DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2019 r., Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r.).

Koszty podania leczenia, koszty monitorowania leczenia nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy ze względu na to, że nie są to koszty różniące terapie poszczególnymi substancjami w ramach programu.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Koszty

Wyznaczono dawki leków konieczne do obliczenia kosztów stosowania uwzględnionych technologii lekowych na podstawie: zapisów programu lekowego, charakterystyk produktów leczniczych, danych NFZ za 2018 r.

Wnioskodawca przeprowadził analizę z uwzględnieniem wariantu minimalnego oraz maksymalnego. Warianty uwzględniają zmianę takich wartości jak: dawki dzienne treprostynilu (z 3,17 mg na (min. 2,24 mg; max. 3,63 mg)), iloprostu (liczba inhalacji z 7,5 na (min. 6; max. 9)) oraz epoprostenolu (z 3,02 mg na (min. 1,98 mg; max. 7,52 mg)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowania wnioskodawcy nie uwzględniają kosztów terapii dwulekowych dostępnych dla pacjentów w ramach leczenia II rzutu, z III klasy czynnościowej wg WHO, nieskutecznie lub źle tolerujących dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej w ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Finansowanie wnioskowanej technologii lekowej przy uwzględnieniu proponowanego programu lekowego może przyczynić się do umożliwienia lekarzom kwalifikacji pacjentów do leczenia wnioskowanym schematem trójlekowym na wcześniejszym etapie. Schemat lekowy oparty na seleksypagu ze względu na doustną drogę podania może być bardziej preferowana przez pacjentów niż inne dostępne schematy w ramach programu. Co może zwiększyć liczebność pacjentów leczonych wnioskowanym schematem w scenariuszu nowym.

Od 1 stycznia 2020 roku wraz z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. zmianie uległa podstawa limitu finansowania jednego z leków uwzględnionych w oszacowaniach wnioskodawcy. Analitycy Agencji przedstawili własne oszacowania (rozd. 6.3.3) uwzględniające zmianę podstawy limitu dla substancji treprostynil.

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header text]

	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto pięcioletni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana wielkość dostaw jest mniejsza od szacowanego zapotrzebowania na produkt leczniczy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Tak. Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego. Dostępny bezpłatnie dla pacjentów w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Każda z substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego leczenia TNP finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono analizę wrażliwości w tym scenariusze minimalny i maksymalny.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona przez Analityków weryfikacja poprawności struktury modelu wnioskodawcy nie wykazała niezgodności. Poziom odpłatności, grupa limitowa i konstrukcja RSS prawidłowe.

W ramach obliczeń własnych zaktualizowano koszt substancji treprostynil zgodnie z obowiązującym od 1 stycznia 2020 roku Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Oprócz scenariusza minimalnego i maksymalnego wnioskodawca przedstawił również jednokierunkową analizę wrażliwości. Testowano parametry związane z wielkością dawek dziennych treprostynilu, iloprostu, epoprostenolu, docelowym odsetkiem pacjentów leczonych terapią trójlekową,

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku ze znaczną obniżką od 1 stycznia 2020 r. limitu finansowania leków zawierających treprostynil zdecydowano się na aktualizację wyników analizy wnioskodawcy.

Wnioskodawca na podstawie danych DGL za okres od 04.2018 r. do 03.2019 r. oszacował koszt za mg substancji treprostinil jako 326,45 zł. Wraz z wejściem w życie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. limit finansowania dla tej substancji wynosi 252,882 zł za mg.

Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi otrzymane od ekspertów klinicznych.

Tabela 37. Uwagi ekspertów do projektu programu lekowego

Część programu	<p style="text-align: center;">prof. dr hab. n. med. Krystian Wita Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>
Kryteria kwalifikacji	„Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) u pacjentów dorosłych z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO, w terapii skojarzonej u pacjentów, u których występują objawy niepoddające się leczeniu antagonistami receptorów endoteliny (ERA) i (lub) inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków”.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Ocena klasy czynnościowej WHO 6 MWD NT-proBNP Cewnikowanie prawej części serca z pomiarami ciśnień, saturacji z testem odwracalności”.
Monitorowanie skuteczności leczenia	„Po osiągnięciu najwyższej tolerowanej dawki: ocena klasy czynnościowej WHO 6 MWD NT-proBNP Gdy brak poprawy w/w wskaźników (dwa z trzech) - cewnikowanie prawej części serca z pomiarami ciśnień, saturacji oraz eskalacja terapii lub zamiana seleksypagu na treprostynil (klasa III WHO) lub epoprostenol (klasa IV WHO)”.
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	„Zachować ostrożność w przewlekłej chorobie nerek z eGFR < 30ml/min/1,73m ² Kontrola funkcji tarczycy w czasie stosowania leku Z uwagi na działanie wazodylatacyjne, ostrożnie przy stosowaniu leków hipotensyjnych Zachować szczególną ostrożność u chorych > 75 roku życia U kobiet w wieku rozrodczym lek może być stosowany przy skutecznej antykoncepcji”.
Czas leczenia w programie	nieograniczony
Kryteria wyłączenia	„Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne Nadciśnienie płucne z potwierdzoną chorobą zarostową żył płucnych Zespół Eisenmengera Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji Ciężka niewydolność wątroby TIA lub udar w ciągu ostatnich 3 miesięcy Zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy Ciężka postać choroby wieńcowej Ciężkie arytmie Niewyrównana niewydolność serca Nadwrażliwość na lek”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania schematu SEL + sildenafil + ERA (bosentan lub macytentan) u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym będących w klasie czynnościowej III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3467>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.12.2019 r. przy zastosowaniu słów: „selexipag”, „Upravi”; poszukiwano rekomendacji refundacyjnych dostępnych w języku angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne dla schematu seleksypag + sildenafil + ERA w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym będących w klasie czynnościowej III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane (SMC 2018, AWMSG 2018, CADTH 2016, PTAC 2016).

Odnaleziono 1 rekomendację negatywną PBAC z marca 2017 r. PBAC zwróciło uwagę na wyższość terapii seleksypagiem w porównaniu do placebo, ale wielkość i znaczenie kliniczne jakichkolwiek korzyści wynikających z terapii seleksypagiem pozostaje niejasne. Wynik ICER był zbyt wysoki, aby wykazać efektywność kosztową seleksypagu.

Odnaleziono również rekomendacje HAS 2017 oraz IQWiG 2016 jednak ze względu na publikacje w języku niemieckim i francuskim odstępiono od ich tłumaczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla schematu seleksypagu we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2018	tętnicze nadciśnienie płucne, III klasa czynnościowa wg WHO, niewystarczająco kontrolowane pomimo wcześniej stosowanej terapii dwulekowej PDE-5i+ERA, rozważane leczenie iloprostem w postaci inhalacji	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>SMC rekomenduje stosowanie seleksypagu do stosowania tylko w populacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym z III klasy czynnościowej wg WHO, którzy nie są wystarczająco kontrolowani za pomocą terapii dwulekowej PDE-5i + ERA, i u których rozważano leczenie iloprostem w postaci inhalacji.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym terapia seleksypagiem wykazała istotną statystycznie wyższość w porównaniu do placebo w zmniejszeniu zgonów / powikłań związanych z TNP.</p>
AWMSG 2018	tętnicze nadciśnienie płucne III klasa czynnościowa wg WHO, po niepowodzeniu terapii ERA+PDE-5i	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>AWMSG rekomenduje finansowanie seleksypagu w leczeniu TNP u pacjentów z III klasy czynnościowej FC-WHO, w skojarzeniu z ERA i PDE-5i, po niepowodzeniu terapii ERA+PDE-5i</p>
CADTH 2016	idiopatyczne, dziedziczne, związane z zaburzeniami tkanki łącznej i związane z wrodzoną chorobą serca tętnicze nadciśnienie płucne, II-III klasa czynnościowa wg WHO, w celu obniżenia progresji choroby	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komitet CADTH rekomenduje finansowanie seleksypagu w długotrwałym leczeniu TNP u pacjentów z II – III klasy czynnościowej wg WHO w celu obniżenia progresji choroby pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieadekwatnej kontroli TNP terapią I i II linii • Przepisania przez doświadczonego w diagnostyce i leczeniu TNP klinicystę • Zredukowania ceny <p>Uzasadnienie</p> <p>Przedstawiono wyniki badania GRIPHON, w którym porównano terapię seleksypagiem do placebo, brak jednak porównania terapii seleksypagiem do innych stosowanych technologii lekowych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płuc – na co zwrócił uwagę komitet CADTH.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej terapii seleksypagiem przy uwzględnieniu wnioskowanej ceny.</p>
PTAC 2016	tętnicze nadciśnienie płucne	<p>Rekomendacja pozytywna (rekomendacja o niższym priorytecie)</p> <p>Komitet rekomenduje finansowanie terapii seleksypagiem w monoterapii, terapii skojarzonej dwulekowej lub trójlekowej.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Komitet zwrócił uwagę na brak dowodów naukowych odnoszących się do jakości życia pacjentów poddanych terapii seleksypagiem.</p> <p>Decyzja została podjęta na podstawie badania GRIPHON. Komitet zwrócił uwagę na brak porównania terapii seleksypagiem do innych stosowanych technologii lekowych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego</p>
PBAC 2017	tętnicze nadciśnienie płucne	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>PBAC nie rekomenduje finansowanie seleksypagu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Seleksypag wykazuje wyższość w porównaniu do placebo, ale wielkość i znaczenie kliniczne jakichkolwiek korzyści wynikających z terapii seleksypagiem pozostaje niejasne.</p> <p>Seleksypagu nie wykazuje żadnych dodatkowych korzyści klinicznych w leczeniu TNP w porównaniu do podawanego wzięwnie iloprostu. Doustne podawanie seleksypagu może być wygodniejsze dla pacjentów niż terapia wziewna (która jest czasochłonna poprzez częstotliwość i długości inhalacji, a także ilość czasu potrzebnego na przygotowanie leku i konserwacje urządzenia).</p> <p>Nie ma jednak dowodów na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów leczonych seleksypagiem w porównaniu z iloprostem. Wynik ICER był zbyt wysoki, aby wykazać efektywność kosztową seleksypagu.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.11.2019 r., znaki PLR.4600.810.2017.15.KK; PLR.4600.811.2017.15.KK; PLR.4600.812.2017.15.KK; PLR.4600.813.2017.15.KK; PLR.4600.814.2017.15.KK; PLR.4600.815.2017.15.KK; PLR.4600.816.2017.15.KK; PLR.4600.817.2017.15.KK; PLR.4600.810.2018.15.KK (data wpływu do AOTMiT 12.11.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932758;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 200 mcg, 1 opak. 140 tabl. powl., EAN 7640111932833;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932765;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932772;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 800 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932789;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1000 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932796;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932802;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932819;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932826;

Problem zdrowotny

Tętnicze nadciśnienie płucne jest klasyfikowane jako podtyp nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary hypertension* – PH), definiowanego jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg w spoczynku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym.

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

Zmiany chorobowe dotykające 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 straszy 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.

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym nadciśnieniu płucnym wynosił 2,8 roku, natomiast dla chorych w IV klasie czynnościowej nie przekraczał 6 miesięcy. U chorych leczonych prostanoidami, antagonistami receptora endoteliny lub inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Obecnie 12 i 24 miesięcy od rozpoznania przeżywa odpowiednio ~90% i ~80% leczonych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym – 95% z nich przeżywa 5 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród alternatywnych opcji terapeutycznych dla wnioskowanej technologii wskazano treprostynil, epoprostenol oraz iloprost, które są obecnie stosowane w ramach programu lekowego B.31. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0). Terapie dwulekowe dostępne w ramach aktualnego programu lekowego, nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca podjął decyzję o zestawieniu wyników dla analizowanej analizowanej interwencji i komparatorów, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te interwencje oraz brakiem odpowiednio

zaprojektowanych badań po stronie komparatorów, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego terapii z seleksypagiem względem EPO+PDE-5i+ERA, TRE+PDE-5i+ERA oraz ILO+PDE-5i+ERA.

Należy podkreślić, że schemat z udziałem seleksypagu jest jedyną terapią PAH z udowodnioną skutecznością w kombinacji trójkowej, stosowanej jako element terapii sekwencyjnej, potwierdzonej w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Obecnie stosowane w warunkach polskich alternatywne technologie medyczne nie posiadają równie wiarygodnych, jak w przypadku terapii z seleksypagiem dowodów naukowych odnoszących się do efektywności klinicznej.

Analizę wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego z seleksypagiem z wynikami badań dla komparatorów (EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+DE-5i+ERA) przeprowadzono dla zbieżnych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji (8-17 tygodni, 16 – 40 tygodni, 20 msc.-4,5 lat, 70,7 tyg.-80 tyg., 70,7 tyg.-140 tyg.). Należy podkreślić, że z uwagi na dużą różnorodność badań (pod względem typu badań, metodologii, definicji punktów końcowych, wielkości prób) wnioskodawca postanowił zestawić wszystkie dane dla istotnych punktów końcowych, nawet jeśli nie znaleziono zbieżności tych punktów końcowych między interwencjami oraz punkty końcowe, które uznano za zbliżone lub wykazujące jakiegokolwiek podobieństwo, celem wyciągnięcia pełniejszych wniosków

Analizując wyniki dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii z komparatorami należy podkreślić, iż jedynie w przypadku badania GRIPHON był analizowany złożony punkt końcowy obejmujący zachorowanie lub zgon (M/M), którego analiza wykazała, że SEL zastosowany w monoterapii (20%) lub dodanie SEL do wcześniej stosowanej terapii (kombinacja ERA+PDE-5i (33%) albo ERA (15%) albo PDE-5i (32%)) istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon (M/M - pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania) w stosunku do grupy placebo (40% redukcja ryzyka M/M, $p < 0,0001$). W grupie chorych z III FC-WHO stosujących terapię dwulekową (ERA+PDE-5i), SEL+PDE-5i+ERA redukował ryzyko wystąpienia zgonu lub zachorowania o 26% w porównaniu do PL+PDE-5i+ERA (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]), co było zbliżone z wynikami dla całej populacji (HR=0,60).

W przypadku badań włączonych do analizy po stronie komparatorów, nie oceniano złożonych punktów końcowych typu M/M. Z tego względu dokonano zestawienia wyników dla zgonu z dowolnej przyczyny dla okresu obserwacji wynoszącego 70,7 tyg. – 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Odsetek zgonów ogółem był większy u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (40%) oraz z TRE+PDE-5i+ERA (32%) w porównaniu do stosujących SEL+PDE-5i+ERA (3,3% w populacji pacjentów w III-FC-WHO; 4,9% w populacji ogółem). W ocenie całkowitego przeżycia dane dotyczą jedynie komparatorów EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA oraz poglądowo z uwagi na istotność tego punktu końcowego zostały one przytoczone. U pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA w okresach obserwacji dla 1 roku, 2, i 3 lat można zaobserwować wskaźniki całkowitego przeżycia malejące od 76% do 53% (BERGOT 2014). W pracy OLSSON 2019 odnoszącym się do TRE+PDE-5i+ERA wskaźniki przeżycia wolnego od przeszczepienia płuc dla 1, 3 i 5 lat wyniosły odpowiednio 81%, 53% oraz 42%.

Ponadto zestawiono wyniki dla przeszczepienia płuc lub przeszczepienia płuc dla okresu obserwacji również wynoszącego 70,7 tyg. – 140 tyg. dla porównania interwencji z EPO+PDE-5i+ERA oraz z TRE+PDE-5i+ERA. Analizując wyniki zestawienia dla transplantacji, można było zaobserwować, że są one zdecydowanie wyższe po stronie komparatorów (11,4% w przypadku epoprostenolu, 12 % w przypadku treprostynilu) w porównaniu z wnioskowaną technologią (SEL+PDE-5i+ERA). Jednakże analizując ten punkt końcowy należy mieć na uwadze, że dla analizowanej interwencji oceniano potrzebę wykonania transplantacji, a dla EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA realnie przeprowadzony zabieg.

W przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych porównując ocenianą interwencję z EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA w 16 – 40 tyg. okresie obserwacji, wyniki porównawcze odnośnie statusu FC-WHO/NYHA można odnieść w ocenie wyjściowego i końcowego stanu FC-WHO/NYHA, pamiętając, że wyjściowo pacjenci w badaniu po stronie komparatorów byli w bardziej zaawansowanym stadium choroby (32% IV FC-WHO-NYHA w badaniu po stronie epoprostenolu oraz 17% IV FC-WHO w badaniu po stronie treprostynilu), w porównaniu do SEL, gdzie jedynie 3 pacjentów (0,5%) było w IV FC WHO, i nie uwzględniono ich w analizie dla tego punktu końcowego. Zarówno w badaniu GRIPHON, jak i badaniach po stronie EPO+PDE-5i+ERA oraz TRE+PDE-5i+ERA, obserwuje się poprawę stanu klinicznego pacjentów względem ich wyjściowego stanu (redukcja o 20% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla SEL vs redukcja o 32% odsetka pacjentów w IV FC-WHO/NYHA w badaniu dla EPO+PDE-5i+ERA vs redukcja o 19% odsetka pacjentów w III FC-WHO w badaniu dla TRE). Jednakże w badaniu po stronie TRE nastąpił wzrost odsetka pacjentów w IV FC-WHO o 1%.

Zestawienie parametrów hemodynamicznych było możliwe dla PVR, mPAP, RAP, wskaźnika sercowego oraz SvO₂ dla 16-40 tyg. okresu obserwacji. W przypadku parametru PVR odnotowano większe zmiany na korzyść komparatora EPO+PDE w porównaniu do SEL+PDE-5i+ERA, jednakże należy tutaj mieć na uwadze fakt, iż duża część pacjentów leczonych EPO+PDE-5i była w IV FC-WHO-NYHA, w związku z czym łatwiej było u tych pacjentów

uzyskać większą poprawę wskaźników hemodynamicznych. W badaniu OLSSON 2019 ocena parametrów hemodynamicznych oraz stężenie białka NT-proBNP zostało wyrażone w postaci mediany (wartość początkowa oraz wartość końcowa), dlatego nie można było przeprowadzić porównania z ocenianą interwencją. Zmiany w przypadku pozostałych parametrów hemodynamicznych były zbliżone pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem EPO+PDE-i+ERA.

W ocenie sprawności wysiłkowej (6MWT) największą zmianę odnotowano na korzyść TRE+PDE-5i+ERA.

Analiza bezpieczeństwa

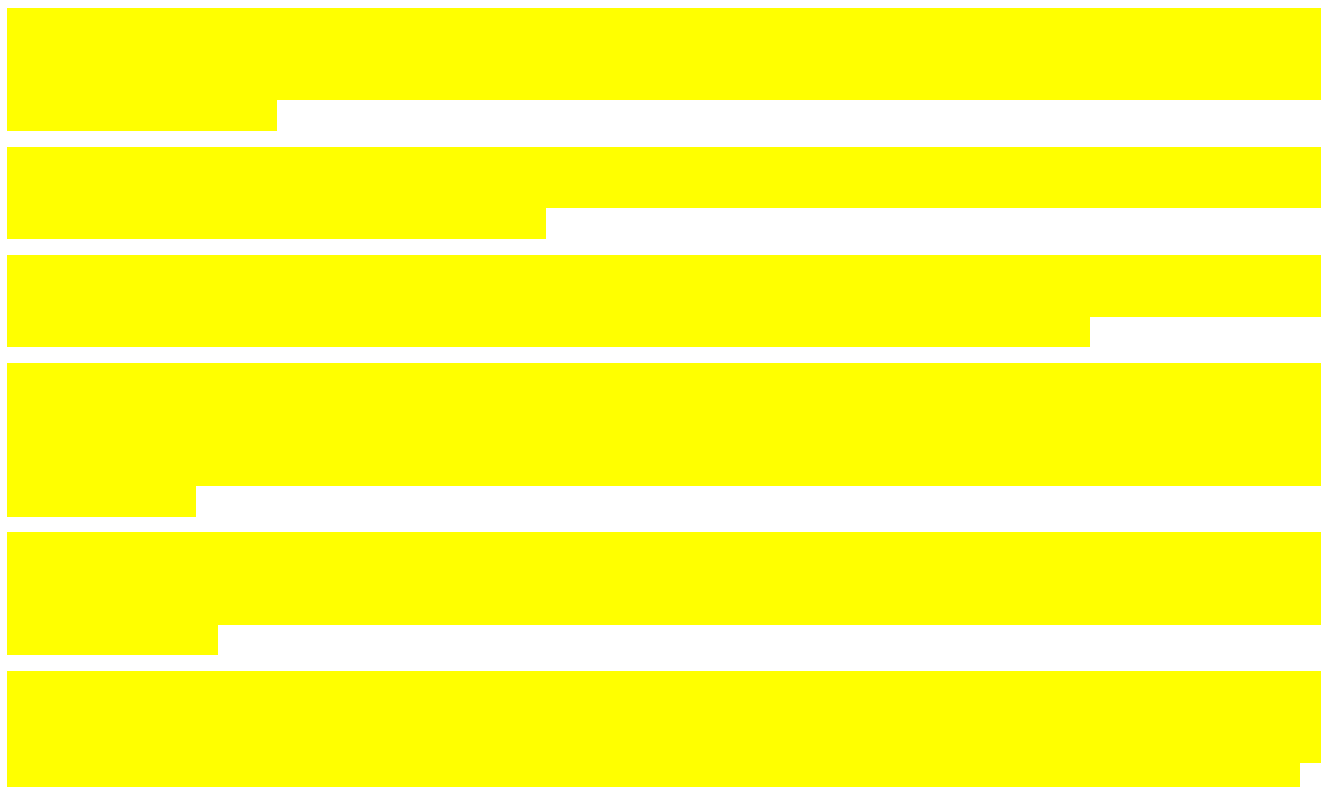
Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Uptravi do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: ból głowy, biegunka, nudności, wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienia twarzy. Reakcje te występują najczęściej podczas fazy dobowania dawki. Większość tych działań niepożądanych ma łagodne lub umiarkowane nasilenie.




Jak wykazało zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianego schematu terapeutycznego i komparatorów ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (25%) w porównaniu do ocenianej interwencji (18,2%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 8-17 tyg. ból szczęki, nudności, biegunka, uderzenia gorąca zdecydowanie częściej występowały w przypadku komparatora EPO+PDE-5i+ERA niż w przypadku ocenianej interwencji i wynosiły odpowiednio: 36,4% vs 75%, 27,3% vs 50%, 18,2% vs 30%, 18,2% vs 45% (interwencja vs komparator). Natomiast częściej po stronie ocenianej interwencji występował ból kończyn w porównaniu do EPO+PDE-5i+ERA (30,3% vs 15%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Częstość występowania bólu głowy była zbliżona pomiędzy SEL+PDE-5i-ERA oraz EPO+PDE-5i+ERA.

Porównując interwencję vs TRE+PDE-5i+ERA w długim okresie obserwacji (17,7-18,4 msc.) w analizie zdarzeń niepożądanych mniej korzystne wyniki dla ocenianej interwencji uzyskano dla występowania bólu głowy, biegunki oraz nudności. Jednak należy mieć na uwadze dość znaczące różnice w wielkości porównywanych prób, gdzie N=575 pacjentów w populacji ogółem oraz N=122 pacjentów w populacji w III FC-WHO vs 10 pacjentów odpowiednio dla SEL+PDE-5i-ERA vs TRE+PDE-5i+ERA, co przyczynia się do niemiarodajności wyników.



Ponadto należy zwrócić uwagę, że część niepożądanych, jaka wystąpiła po stronie komparatora (TRE) była związana z jego podawaniem w formie dożylniej. Jak mówią wyniki badania JACOBS 2009, w przypadku TRE+PDE-5i+ERA najczęściej występującym zdarzeniem niepożądającym było podrażnienie w miejscu wkłucia (40%), związane z inwazyjną drogą podania, której można uniknąć stosując doustną drogę podania, tak jak ma to miejsce w przypadku wnioskowanej technologii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa




Wpływ na budżet płatnika publicznego



Od 1 stycznia 2020 roku wraz z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. zmianie uległ limit finansowania leków zawierających treprostynil. Analitycy Agencji przedstawili oszacowania własne uwzględniające zmianę podstawy limitu dla substancji treprostynil.


**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje pozytywne dla schematu seleksypag + sildenafil + ERA w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, będących w klasie czynnościowej III wg WHO, u których dotychczasowe leczenie jednym ze schematów przewidzianych do stosowania w terapii skojarzonej jest nieskuteczne lub źle tolerowane (SMC 2018, AWMSG 2018, CADTH 2016, PTAC 2016).

Odnaleziono 1 rekomendację negatywną PBAC z marca 2017 r. PBAC zwróciło uwagę na wyższość terapii seleksypagiem w porównaniu do placebo, ale wielkość i znaczenie kliniczne jakichkolwiek korzyści wynikających z terapii seleksypagiem pozostaje niejasne. Wynik ICER był zbyt wysoki, aby wykazać efektywność kosztową seleksypagu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy wnioskodawcy były zgodne z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r.

14. Źródła

Analiza główna

SEL+PDE-5i+ERA

Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012; 40: 874–880.

Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N et al. for the GRIPHON Investigators: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015, 373: 2522-2533.

Protocol for: Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N et al. for the GRIPHON Investigators: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2015, 373: 2522-2533. (Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do publikacji Sitbon 2015) [protokół] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1503184/suppl_file/nejmoa1503184_protocol.pdf

Coghlan JG., Channick R., Chin K., et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from randomized controlled GRIPHON study, *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18:37-47.

Galie N., Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the GRIPHON study and its open-label extension, ERS presentation, 2018.

Tanabe N. Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2017 Aug 25;81(9):1360-1367. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1348. Epub 2017 Apr 18.

Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, Lichtblau M, Ulrich S. Real-Life Experience with Selexipag as an Add-On Therapy to Oral Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial or Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Retrospective Analysis. *Lung*. 2019 Apr 8. doi: 10.1007/s00408-019-00222-7.

Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T, Behr J, Neurohr C, Milger K. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019 Jan-Mar;9(1):2045894019832199. doi: 10.1177/2045894019832199.

Franco-Palacios D., Lewis D., Nunes F., et al. Tolerability and Efficacy of Selexipag in Real Life Clinical Setting, American College of Chest Physicians, Chest Annual Meeting 2017, Toronto, Canada, [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)32553-9/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)32553-9/abstract)

Benza RL, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142:448-56.

McLaughlin V.V. et al. Baseline and demographic data on the first 250 patients from SPHERE (Uptravi [selexipag]: the users drug registry), https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A5693

Skoro-Sajer N, Lang I. Selexipag, an orally available IP receptor agonist, in the treatment of pulmonary arterial hypertension: current evidence and future prospects. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2017; 5(2): 193-200.

EPO+PDE-5i+ERA

Bergot E, Sitbon O, Cottin V, Prévôt G, Canuet M, Bourdin A et al.: Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: Data from the French pulmonary hypertension registry. *Int J Cardiol* 2014, 172: 561-567.

Chin KM, Badesch DB, Robbins IM, Tapson VF, Palevsky HI, Kim NH et al.: Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study. *Am Heart J* 2014, 167: 218-225.

Jacobs W, Boonstra A, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A.J Addition of prostanoids in pulmonary hypertension deteriorating on oral therapy. *Heart Lung Transplant*. 2009 Mar;28(3):280-4. doi: 10.1016/j.healun.2008.12.003.

TRE+PDE-5i+ERA

Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Heine A, Ghofrani HA, Fuge J, Ewert R, Hoeper MM. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Jul;38 (7) :748-756. doi: 10.1016/j.healun.2019.05.002. Epub 2019 May 7.

Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):858-63. **(badanie nieuwzględnione w niniejszej analizie).**

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACCP 2019

Klinger J. et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report, American College of Chest Physicians, 2019, 155(3):565-586

AWMSG 2018

All Wales Medicines Strategy Grup, Final Appraisal Recommendation Selexipag (Uptravi), 2018

CADTH 2016

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian drug expert committee final recommendation Selexipag, 2016

ESC/ERS 2015	Galie N. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, European Heart Journal, 2016, 37, 67–119, doi:10.1093/eurheartj/ehv317
IQWIG 2016	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Selexipag (pulmonary arterial hypertension) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, 2016
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of selexipag (Uptravi), 2018
PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory committee, Selexipag, 2017
PTAC 2016	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC meeting held on 5 & 6 May 2016
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium, Resubmission selexipag, 2018

Pozostałe publikacje

ChPL Uptravi EMA	Charakterystyka Produktu Leczniczego Uptravi https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-concludes-safety-review-uptravi_en.pdf
Farber 2015 FDA	Farber H. et al. Five – Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry, Chest 2015 https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
Szczeklik 2018 URPLWMI PB	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2018 http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-14042017-r-w-sprawie-oceny-bezpiecze%C5%84stwa-leku-uptravi http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-20022017-r-w-sprawie-oceny-bezpiecze%C5%84stwa-leku-uptravi-stosowanego-w-leczeniu

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego