Rekomendacja nr 13/2020

z dnia 4 lutego 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)"

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)" **pod warunkiem** zapewnienia efektywności kosztowej dla porównań ze wszystkimi komparatorami.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami oraz brakiem odpowiednio zaprojektowanych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego terapii z seleksypagiem względem: epoprostenol+sildenafil+ macytentan (EPO+PDE-5i+ERA), treprostynil+sildenafil+bosentan (TRE+PDE-5i+ERA), iloprost+sildenafil+bosentan (ILO+PDE-5i+ERA). Wnioskodawca podjął decyzję o zestawieniu wyników dla analizowanej interwencji i komparatorów,

Analizę wyników z badań dla ocenianego schematu terapeutycznego z seleksypagiem zwynikami 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.).

W przypadku badań włączonych do analizy po stronie komparatorów, nie oceniano złożonych punktów końcowych obejmujących zachorowanie/zgon. 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-5iE+ERA (40%) oraz z TRE+PDE-5i+ERA (32%) w porównaniu z pacjentami stosującymi 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 przedsionkowej septosomii balonowej 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.

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 z ocenianą interwencją (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.

Analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz aktualnego obwieszczenia leków refundowanych wnioskowana terapia

Wnioskowana interwencja jest wymieniana w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Dodatkowo większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych przemawia za finansowaniem ze środków publicznych omawianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932758 – proponowana cena zbytu netto ;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 200 mcg, 1 opak. 140 tabl. powl., EAN 7640111932833 – proponowana cena zbytu netto ;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932765 – proponowana cena zbytu netto ;

- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932772 – proponowana cena zbytu netto ;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 800 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932789 – proponowana cena zbytu netto ;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1000 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932796 – proponowana cena zbytu netto ;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1200 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932802 – proponowana cena zbytu netto ;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1400 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932819 – proponowana cena zbytu netto ;
- Uptravi, seleksypag, tabl. powl., 1600 mcg, 1 opak. 60 tabl. powl., EAN 7640111932826 – proponowana cena zbytu netto .

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

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 tętniczym 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, przyśpieszającego 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 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.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii należy uznać:

- treprostynil+sildenafil+bosentan (TRE+SIL+BOS)
- iloprost+sildenafil+bosentan (ILO+SIL+BOS)

- epoprostenol+sildenafil+ macytentan (EPO+SIL+MAC)

Schematy te są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.31. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0).

Opis wnioskowanego świadczenia

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. Stymulacja receptora IP przez seleksypag i czynny metabolit prowadzi do działania rozszerzającego naczynia krwionośne oraz do działania przeciwproliferacyjnego i przeciwzwłóknieniowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Uptravi jest wskazany do stosowania w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) u pacjentów dorosłych z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO (FC-WHO – ang. *World Health Organization functional classification*), 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

Wnioskowane wskazanie zawiera się w powyższym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

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 i antagonistą receptorów endotelinowych) 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).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dla ocenianego schematu terapeutycznego zidentyfikowano 2 badania randomizowane (RCT – ang. *Randomized clinical trial*), w których oceniano

efekty leczenia seleksypagiem (SEL) w porównaniu z 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. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie dla większości domen, jedynie dla ukrycia kodu randomizacji ryzyko zostało ocenione jako nieznane. Do badania włączono 44 pacjentów (w tym 33 było w grupie interwencji). Okres obserwacji w badaniu wynosił 17 tygodni, mediana okresu leczenia:
    - dla SEL: 149 dni;
    - dla PL: 146 dni;
- 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. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration oceniono jako niskie dla wszystkich domen. Do badania włączono 1 156 pacjentów (z czego 574 pacjentów było w ramieniu interwencji). Okres obserwacji w badaniu wynosił maksynalnie 4,5 roku, a mediana okresu leczenia:
    - dla SEL: 70,7 tygodnia;
    - dla PL: 63,7 tygodnia.

Dodatkowo odnaleziono 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).

Celem porównania skuteczności wnioskowanej technologii włączono następujące badania dla technologii alternatynych:

- dla EPO+PDE-5i+ERA :
    - 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 (epoprostenol);
    - 1 prospektywne badanie obserwacyjne (Bergot 2014).
- dla TRE+PDE-5i+ERA:
    - 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 również 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 badań umożliwiających 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).

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego negatywnego punktu końcowego,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

Skuteczność

<u>SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA</u>

Zgodnie z wynikami badania Simonneau 2012 stosowanie SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA wiązało się ze statystycznie istotnym:

- Obniżeniem naczyniowego oporu płucnego:
    - W populacji *per protocol* (PP) – zmiana średniej wartości geometrycznej w 17 tygodniu wyrażonej jako odsetek wartości wyjściowych, wyniósł -30,3% – TE=-30,3 (95% CI: -44,7; -12,2);
    - W całej populacji włączonej do badania - zmiana średniej wartości geometrycznej w 17 tygodniu wyrażonej jako odsetek wartości wyjściowych, wyniósł -33,0% - TE=-33,0 (95% CI: -47,0; -15,2);
- Wyższym o 3,2 mm Hg ciśnieniu w prawym przedsionku – MD=3,2 (95% CI: 0,8; 5,7);
- Wyższym o 0,5 litr/min/m^2 wskaźnikiem sercowym – MD=0,5 (95% CI: 0,13; 0,83);
- Niższym o 407,8 dyna*s/cm^5 ogólnoustrojowym oporem naczyniowym – MD= -407,8 (95% CI: -740,2; -75,5).

W publikacji Simonneau 2012 nie wykazano różnic istotnych statystycznie między innymi w zakresie:

- Pogorszenia w obrębie FC-WHO;
- Poprawy FC-WHO;
- Pogorszenia PAH;
- Dystansu w teście 6-minutowego marszu (6MWT, ang. *6 Minute Walk Test)*;

- Stężenia N-końcowego odcinka mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP);
- Skali duszności Borga;
- Średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP – ang. *median pulmonary artery pressure*);
- Ciśnienia zaklinowania we włośniczkach płucnych (PcwP, ang. *pulmonary capillary wedge pressure*);
- Wysycenia tlenem krwi żylnej.

Zgodnie z wynikami badania GRIPHON stosowanie SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA wiązało się ze statystycznie istotnym:

- Niższym o 40% ryzykiem wystąpienia zachorowania lub zgonu – HR=0,60 (95% CI: 0,46; 0,78);
- Niższym o 30% ryzykiem zgonu związanego z PAH lub hospitalizacja wskutek pogorszenia PAH – HR=0,70 (95% CI: 0,54; 0,91);
- Większą o 12 m zmianą w teście 6MWT– MD= 12,0 (95% CI: 1;24);
- Niższym o 123 ng/l stężeniem białka NT-proBNP – MD= -123 (-173; -78);

Zgodnie z wynikami badania GRIPHON nie wykazano różnic istotnych statystycznie między innymi w zakresie:

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

Zgodnie z publikacją Coghlan 2018, w grupie chorych z III FC-WHO nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu lub zachorowania. Najczęściej raportowane zdarzenia w ramach tego punktu końcowego były związane z hospitalizacją z powodu pogorszenia PAH i progresji choroby.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) dla okresu 12 miesięcy (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.

W populacji pacjentów z III FC-WHO nie wykazano również różnic istotnych statystycznie dla ryzyka zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji wskutek pogorszenia PAH jak i w wyniku w 6MWT.

SEL+PDE-5i+ERA vs pozostałe komparatory

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 jakiekolwiek podobieństwo, celem wyciągnięcia pełniejszych wniosków (z naciskiem na wyniki dla zbieżnych punktów końcowych pod względem definicji oraz okresu obserwacji).

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 wcześnie 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 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-5iE+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 odnoszącej 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 – ang. *pulmonary vascular resistance*, zmiana naczyniowego oporu płucnego;
- mPAP;

- RAP – ang. *right atrial pressure*, ciśnienie w prawym przedsionku;
- wskaźnika sercowego;
- SvO_2 – ang. *mixed venous oxygen saturation*, wysycenie tlenem krwi żylnej

dla 16-40 tyg. okresu obserwacji. W przypadku parametru PVR odnotowano większe zmiany na korzyść komparatora EPO+PDE w porównaniu z SEL+PDE-5i+ERA. 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.

Bezpieczeństwo

SEL+PDE-5i+ERA vs PL+PDE-5i+ERA

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 zdarzenia niepożądanego (AE – ang. *Adverse event*), 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 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs – ang. *treatment-emergent adverse events*) seleksypagiem wskazuje na istotną tendencję do redukcji odsetka pacjentów z danym TEAEs w czasie od titracji (miareczkowania) do fazy podtrzymującej leczenie. Odnotowane TEAEs, tj.: ból głowy, biegunka, nudności, ból szczęki, ból mięsni, wymioty, ból kończyn, uderzenia gorąca, bóle mięśniowo-szkieletowe, występowały częściej w fazie miareczkowania, natomiast w fazie podtrzymującej leczenia seleksypagiem odsetki pacjentów z TEAEs 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 indywidulanej 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.

Zgodnie z publikacją Coghlan 2018 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 istotna statystycznie mniejsza częstość występowania w grupie badanej (SEL+PDE-5i+ERA).

Dane odnoszące się do występowania TEAE w 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.

SEL+PDE-5i+ERA vs pozostałe komparatory

Zgodnie z przedstawionymi informacjami ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów stosujących EPO+PDE-5i+ERA (25%) w porównaniu z ocenianą interwencją (18,2%) w 8-17 tyg. okresie obserwacji. Dla krótkiego okresu obserwacji wynoszącego 8-17 tyg. zdarzenia takie jak ból szczęki, nudności, biegunka, uderzenia gorąca występowały częściej w przypadku komparatora EPO+PDE-5i+ERA niż w przypadku ocenianej interwencji i a odsetki pacjentów ich doświadczających 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 z 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 wnioskowaną interwencję z TRE+PDE-5i+ERA w długim okresie obserwacji (17,7-18,4 msc.) w analizie zdarzeń niepożądanych mniej korzystne wyniki dla ocenianej technologii 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 dożylnej. Zgodnie z wynikami badania Jacobs 2009, w przypadku TRE+PDE-5i+ERA najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było podrażnienie w miejscu wkłucia (40%).

Dodatkowe informacje dotyczące 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 dobierania dawki. Większość tych działań niepożądanych ma łagodne lub umiarkowane nasilenie.

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.

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, a także wprowadzania zmian w 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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących (typu *head-to-head*) efekty terapii wnioskowanej technologii ze wszystkimi komparatorami.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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*, cechującą się niższą wiarygodnością niż analizy zaplanowane w protokole badania;
- 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 (epoprostenol) z lekiem Flolan(epoprostenol)) 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;
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ dlatego też odstąpiono od ich przedstawiania.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty stosowanych leków,
- rozpoczęcia leczenia,
- monitorowania,
- diagnostyki,
- tlenoterapii,
- zdarzeń niepożądanych.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio:

- SEL+SIL+ERA vs TRE+SIL+ERA:
- SEL+SIL+ERA vs ILO+SIL+ERA:

- SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC:

Uwzględniając powyższe wartości dla ICUR progowa cena zbytu netto uwzględniając aktulny próg opłacalności wynosi:

- SEL+SIL+ERA vs TRE+SIL+ERA:
- SEL+SIL+ERA vs ILO+SIL+ERA:
- SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC:

Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- W ramach przedstawionego modelu różnica w efektach zdrowotnych wynika z odmiennych dróg podania leków, co skutuje różnicami w użyteczności. Nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego, a różnice w użyteczności przyjęto na podstawie pojedynczego badania Davies 2019, które przeprowadzono na 150 zdrowych uczestnikach.
- Populacja docelowa określona w ramach proponowanego proponowanego programu lekowego jest węższa niż populacja w badaniach klinicznych, biorąc pod uwagę wcześniejsze leczenie, etiologię choroby oraz klasę WHO-FC.

Obliczenia własne Agencji

W związku ze znaczną obniżką od 1 stycznia 2020 r. limitu finansowania leków zawierających treprostynil zdecydowano się na aktualizację wyników analiz wnioskodawcy. Mając na względzie powyższe, inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z uwzględnieniem RSS wyniósł odpowiednio:

- SEL+SIL+ERA vs TRE+SIL+ERA –
- SEL+SIL+ERA vs ILO+SIL+ERA –
- SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC –

Uwzględniając powyższe wartości dla ICUR progowa cena zbytu netto uwzględniając aktulny próg opłacalności wynosi:

- SEL+SIL+ERA vs TRE+SIL+ERA:

- SEL+SIL+ERA vs ILO+SIL+ERA:

- SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC:

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późń. zm.);

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

W związku z nieprzedstawieniem w analizie klinicznej badań RCT zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Uptravi, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora wynosi:

- SEL+SIL+ERA vs TRE+SIL+ERA:

- SEL+SIL+ERA vs ILO+SIL+ERA:

- SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC:

Obliczenia własne Agencji

W związku ze znaczną obniżką od 1 stycznia 2020 r. limitu finansowania leków zawierających treprostynil zdecydowano się na aktualizację wyników analiz wnioskodawcy. Mając na względzie powyższe, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Uptravi, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu komparatora, wynosi:

- SEL+SIL+ERA vs TRE+SIL+ERA:

- SEL+SIL+ERA vs ILO+SIL+ERA:

[redacted]

- SEL+SIL+ERA vs. EPO+SIL+MAC:

[redacted]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w pięcioletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej uzasadniając to zbieżnością wyników do perspektywy płatnika publicznego).

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszt seleksypagu, koszty substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego. 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.

[redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 preferowany przez pacjentów niż inne dostępne schematy w ramach programu. Co może zwiększyć liczebność pacjentów leczonych wnioskowanym schematem w scenariuszu nowym.
- Zgodnie ze złożonym wnioskiem deklarowana wielkość dostaw jest mniejsza od szacowanego zapotrzebowania na produkt leczniczy.

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.

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej jeden z ekpertów zwrócił uwagę, na konieczność zmiany macytentanu na bosentan u pacjentów, którzy dotychczas byli leczeni macytentanem i sildenafilem w ramach terapii dwulekowej. W ramach złożonych uwag eksepert zaproponował modyfikacje kryteriów tak aby możliwe było zastosowanie seleksypagu w schemacie „seleksypag + sildenafil + macytentan" w przypadku, gdy podczas leczenia bosentanem wystąpiło istotne uszkodzenie wątroby (wartość AsPAT lub A1AT większa niż trzykrotność górnej granicy normy), które ustąpiło po jego odstawieniu, w przypadku gdy leczenie w schemacie „seleksypag + syledenafil + bosentan" było nieskuteczne lub w przypadku, gdy dołączenie macytentanu do sildenafilu w ramach terapii drugiego rzutu wiązało się z poprawą kliniczną pacjenta, ale nadal nie zostały osiągnięte cele terapeutyczne.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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: macytentan + 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 pojemność 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- pięć rekomendacji pozytywnych 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:
    - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018;
    - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2018;
    - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016;
    - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2016;
    - Haute Autorité de Santé (HAS) 2017;
- 1 negatywną:
    - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 – powodem negatywnej rekomendacji był zbyt wysoki ICER;
- 1 neutralną:
    - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) 2017 - agencja wskazała na brak dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem seleksypagu, gdyż włączone badanie (GRIPHON) pozwala jedynie na wnioskowanie vs placebo.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.11.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: 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), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku w sprawie oceny leku Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)"

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2020 z dnia 3 lutego 2020 roku w sprawie oceny leku Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)"
2. Raport nr OT.4331.63.2019. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Uptravi (seleksypag) w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)". Analiza weryfikacyjna