



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Trepulmix (treprostynil)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego  
nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.32.2022

Data ukończenia: 17 listopada 2022 r.

### KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>6MWT</b>	test 6-minutowego chodu (ang. 6 minute walk test)
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE/AEs</b>	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AEPC</b>	The Association for European Paediatric and Congenital Cardiology
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BNP</b>	peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
<b>BNP-PL</b>	Polskiego Rejestru Nadciśnienia Płucnego
<b>BPA</b>	balonowa angioplastyka tętnic płucnych (ang. balloon pulmonary angioplasty)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval) / wartość wskaźnika sercowego (ang. cardiac index)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CO</b>	pojemność minutowa serca (ang. cardiac output)
<b>CTEPH</b>	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension)
<b>CTPA</b>	tomografia komputerowa angiografia płucna (ang. computed tomography pulmonary angiography)
<b>CTS</b>	Canadian Thoracic Society
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost - utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DLCO</b>	badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity for carbon monoxide)
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ERA</b>	antagoniści receptora endoteliny
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>EURD</b>	The European Union reference dates
<b>FAS</b>	pełna analizowana populacja (ang. full analysis set)
<b>FC</b>	klasa czynnościowa (ang. functional class)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ISHLT</b>	International Society for Heart and Lung Transplantation
<b>ITT</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
<b>LOCF</b>	przeniesienie wyników ostatniej obserwacji (ang. last observation carried forward)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MRA</b>	angiografia rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance angiography)
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOAC</b>	nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. novel oral anticoagulants)
<b>NYHA</b>	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association)
<b>OB</b>	okres obserwacji
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PAH</b>	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension)
<b>PAPm</b>	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure)
<b>PDE5is</b>	inhibitory fosfodiesterazy typu 5
<b>PE</b>	zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism)
<b>PEA</b>	endarterektomia płucna (ang. pulmonary endarterectomy)
<b>PH</b>	nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POChP</b>	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
<b>PPL</b>	projekt programu lekowego
<b>PRAC</b>	Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PVR</b>	naczyniowy opór płucny (ang. pulmonary vascular resistance)
<b>QALY</b>	rok życia skorygowany o jakość (ang. quality adjusted life year)

<b>RAP</b>	ciśnienie w prawym przedsionku (ang. right atrial pressure)
<b>RAPm</b>	średnie ciśnienie w prawym przedsionku (ang. mean right atrial pressure)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RIOC</b>	riocyguat
<b>RMP</b>	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>RTG</b>	zdjęcie rentgenowskie
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>skan V/Q</b>	skan wentylacyjno-perfuzyjny (ang. ventilation–perfusion scan)
<b>Technologia</b>	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
<b>TNP</b>	tętnicze nadciśnienie płucne
<b>TRE</b>	treprostynil
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VQ</b>	scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna
<b>VTE</b>	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
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 .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	27
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	41
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	60
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	60
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	60

4.3.	Komentarz Agencji .....	65
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>68</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	68
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	68
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	69
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	73
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości .....	74
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	80
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	81
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	82
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	82
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	82
5.4.	Komentarz Agencji .....	83
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>84</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	84
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy .....	84
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	85
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	88
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	90
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	91
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	93
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	96
6.4.	Komentarz Agencji .....	96
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>97</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>98</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>100</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>101</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>103</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>110</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>112</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>113</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>115</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	07.07.2022 PLR.4500.248.2022.17.KKL PLR.4500.249.2022.15.KKL PLR.4500.250.2022.15.KKL
---	--

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042;
    - Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059;
    - Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066;we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.
- 

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:

[Redacted]

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[Redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

SciPharm Sàrl  
L-6689 Mertert  
7, Fausermillen, Luksemburg

---

Wnioskodawca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Austria, 1190 Wiedeń  
Leopold-Ungar-Platz, 2,

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.07.2022 r., znak PLR.4500.248.2022.17.KKL, PLR.4500.249.2022.15.KKL, PLR.4500.250.2022.15.KKL (data wpływu do AOTMiT 08.07.2022 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 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042;
- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059;
- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066;

w ramach programu lekowego, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.07.2022 r., znak OT.4231.32.2022.MR.12. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.09.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został ponownie poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.09.2022 r., znak OT.4231.32.2022.MR.18. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.10.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został po raz trzeci poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13.10.2022 r., znak OT.4231.32.2022.MR.24. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.11.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. [REDACTED] Warszawa, 07.11.2022.
- Analiza kliniczna. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. [REDACTED], Warszawa, 07.11.2022.
- Analiza ekonomiczna. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. [REDACTED] Warszawa, 07.11.2022.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. [REDACTED] Warszawa, 07.11.2022.
- Analiza racjonalizacyjna. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.2. [REDACTED], Warszawa 10.10.2022.
- Uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo 4231.32.2022.MR.24.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042; Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059; Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066.
<b>Kod ATC</b>	B01AC21
<b>Substancja czynna</b>	treprostynil
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem leczniczym Trepulmix powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego. Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarskim w warunkach umożliwiających zapewnienie intensywnej opieki medycznej.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min.</p> <p>Dostosowanie dawki</p> <p>Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.</p> <p>Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie i pod nadzorem lekarza w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, przy której objawy choroby się zmniejszają i która jest tolerowana przez pacjenta.</p> <p>W fazie kontrolnej badania klinicznego u pacjentów z CTEPH średnia dawka po 12 miesiącach wynosiła 31 ng/kg mc./min, po 24 miesiącach — 33 ng/kg mc./min, a po 48 miesiącach — 39 ng/kg mc./min. Dawki maksymalne obserwowane w badaniu klinicznym wynosiły odpowiednio 52 ng/kg mc./min, 54 ng/kg mc./min i 50 ng/kg mc./min.</p> <p>Nagłe odstawienie lub nagłe znaczne zmniejszenie dawki treprostynilu może spowodować zwiększenie „z odbicia” objawów przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia treprostynilem oraz jak najszybsze wznowienie infuzji po nagłym przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie. Optymalna strategia wznowienia infuzji treprostynilu powinna być ustalana indywidualnie dla każdego pacjenta przez wykwalifikowany personel medyczny. W większości przypadków po przerwie trwającej do 4 godzin można ponownie rozpocząć infuzję treprostynilu z taką samą szybkością podawania dawki; w przypadku przerw trwających do 24 godzin może być konieczne zmniejszenie dawki do 50% ostatniej dawki, a następnie zwiększanie dawki w celu ustalenia dawki skutecznej klinicznie. W przypadku dłuższych przerw może być konieczne ponowne dostosowanie dawki treprostynilu, z zastosowaniem jeszcze mniejszych szybkości przepływu. W każdym przypadku ponowne wprowadzenie treprostynilu powinno odbywać się pod nadzorem lekarza.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Początkową dawkę produktu Trepulmix należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min i tę dawkę należy ostrożnie, stopniowo zwiększać. Stopniowe zwiększanie można ograniczyć do 0,625 ng/kg mc./min na każde zwiększenie dawki, ostateczna decyzja dotycząca zwiększania dawki należy do lekarza nadzorującego.</p> <p>Należy pamiętać, że ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) stanowią przeciwwskazanie do stosowania treprostynilu.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Ze względu na brak badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma ustalonych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym, że treprostynil i jego metabolity wydalane są głównie z moczem, zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, aby zapobiec szkodliwym następstwom związanym z ewentualnym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Brak danych farmakokinetycznych dotyczących treprostynilu u osób w podeszłym wieku. Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku z powodu częstszego występowania zaburzeń czynności wątroby i (lub) nerek.</p>

	<p>Pacjenci otyli</p> <p>Leczenie u osób otyłych (masa ciała <math>\geq 30\%</math> powyżej idealnej masy ciała) należy rozpoczynać i zwiększać z zastosowaniem dawek obliczonych dla ich idealnej masy ciała.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Stosowanie treprostynilu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu do leczenia CTEPH.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Do podania podskórnego.</p> <p>Trepulmix jest przeznaczony do podawania podskórnego. Produkt leczniczy jest podawany w postaci nierozcieńczonej w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą podskórnego cewnika z zastosowaniem przenośnej pompy infuzyjnej.</p> <p>Pracownik medyczny odpowiedzialny za leczenie musi upewnić się, że pacjent jest w pełni przeszkolony i ma kompetencje do korzystania z wybranego urządzenia do infuzji. Wszyscy pacjenci muszą być przeszkoleni w zakresie przygotowania zbiornika do infuzji treprostynilu oraz napełniania przewodu doprowadzającego infuzję i ich połączenia. Pacjentowi należy udostępnić pisemne wskazówki producenta pompy lub specjalnie dostosowane porady przepisyującego lekarza. Obejmuje to wymagane normalne czynności związane z podawaniem produktu leczniczego, porady dotyczące postępowania w przypadku zatkania i innych alarmów pompy oraz szczegółowe informacje, z kim należy się skontaktować w nagłych wypadkach.</p> <p>W celu uniknięcia przerw w podawaniu produktu leczniczego pacjent musi mieć dostęp do zapasowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji podskórnej w razie przypadkowej awarii sprzętu do podawania produktu leczniczego.</p> <p>Przenośna pompa infuzyjna stosowana do podskórnego podawania nierozcieńczonego produktu leczniczego Trepulmix powinna spełniać następujące wymagania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niewielki rozmiar i waga;</li> <li>• możliwość dostosowania szybkości infuzji w przyrostach co 0,002 ml/h lub mniejszych;</li> <li>• wyposażenie w alarmy informujące o zatkaniu, słabej baterii, błędach programowania i wadliwym działaniu silnika;</li> <li>• dokładność w granicach +/- 6% w stosunku do zaprogramowanej szybkości podawania;</li> <li>• napędzanie dodatkowym ciśnieniem (tryb ciągły lub pulsacyjny).</li> </ul> <p>Zbiornik powinien być wykonany z polipropylenu albo szkła.</p> <p>Pacjentów należy dokładnie przeszkolić w zakresie obsługi i programowania pompy oraz podłączenia i obsługi zestawu do infuzji.</p> <p>Zalanie przewodu infuzyjnego, gdy jest on podłączony do pacjenta, może doprowadzić do przypadkowego przedawkowania.</p> <p>W przypadku infuzji podskórnej Trepulmix jest podawany bez dodatkowego rozcieńczania z szybkością infuzji podskórnej (ml/h) obliczoną na podstawie dawki dla pacjenta (ng/kg mc./min), jego masy ciała (kg) i stężenia na fiole (mg/ml) stosowanego produktu leczniczego Trepulmix. Podczas stosowania można podawać jeden zbiornik (strzykawkę) nierozcieńczonego produktu leczniczego Trepulmix do 72 godzin w 37°C. Szybkość infuzji podskórnej oblicza się według poniższego wzoru:</p> $\text{Szybkość infuzji podskórnej (ml/h)} = \frac{\text{Dawka (ng/kg mc./min)} \times \text{Masa ciała (kg)} \times 0,00006}{\text{Stężenie produktu leczniczego Trepulmix w fiole (mg/ml)}}$ <p>*Współczynnik przeliczeniowy 0,00006 = 60 min/h x 0,000001 mg/ng</p> <p>W celu uniknięcia błędów w obliczeniach, wynikających ze skomplikowanego wzoru, zalecane jest korzystanie z tabel z obliczonymi dawkami. Dla każdej mocy produktu leczniczego dostępna jest jedna tabela z obliczoną dawką.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Treprostynil jest analogiem prostacykliny.</p> <p>Powoduje bezpośrednie działanie rozszerzające naczyni w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym oraz hamuje agregację płytek krwi.</p>

Źródło: ChPL Trepulmix

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie EMA dopuszczona do obrotu została także prezentacja leku: Trepulmix 1 mg/ml, roztwór do infuzji, fiole (szkło), 10 ml, 1 fioleka [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/trepulmix-epar-all-authorised-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/trepulmix-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022 r.]

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.04.2020 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Trepulmix jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej (FC) według WHO oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) lub</li> <li>– trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym</li> </ul> <p>w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p>

<b>Status leku sierocego</b>	Tak*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego zgodnie z wymaganiami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

\*Raport ws. utrzymania statusu leku sierocego: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/trepulmix-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/trepulmix-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf) [dostęp: 02.11.2022 r.]

Źródło: ChPL Trepulmix

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trepulmix (treprostynil) w leczeniu pacjentów z CTEPH 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

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Utworzenie odrębnej grupy limitowej
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><b>1.1. Kryteria ogólne</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zdiagnozowane oraz udokumentowane przewlekłe zakrzepowo - zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) wg aktualnej klasyfikacji ESC/ERS;</li> <li>2) spełnienie jednego z dwóch poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) nieoperowalne CTEPH (dyskwalifikacja od leczenia operacyjnego potwierdzona przez zespół CTEPH składający się z kardiochirurga z doświadczeniem w zakresie PEA , kardiologa interwencyjnego z doświadczeniem w zakresie cewnikowania prawostronnego oraz angioplastyki tętnic płucnych, kardiologa doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym lub brak zgody pacjenta na PEA przy akceptacji zespołu CTEPH; w przypadkach wątpliwych – brak jednoznacznej opinii specjalistów wymienionych dziedzin – konieczna jest konsultacja przez kardiochirurga, który wykonał co najmniej 50 zabiegów endarterektomii tętnic płucnych; sformułowanie „z doświadczeniem w wykonywaniu ” należy rozumieć jako „lekarza przeszkolonego i samodzielnie wykonującego określone zabiegi” a „doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z nadciśnieniem płucnym” jako „lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu farmakoterapii swoistej w nadciśnieniu płucnym)</li> </ol> </li> </ol>

	<p>lub</p> <p>b) przetrwałe CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Przetrwające CTEPH to utrzymujące się nadciśnienie płucne (zgodnie z definicją hemodynamiczną zawartą w punkcie 3) przez co najmniej 6 miesięcy po endarterektomii płucnej (PEA) potwierdzone cewnikowaniem prawego serca. U pacjentów, u których po zabiegu endarterektomii tętnic płucnych utrzymuje się nadciśnienie płucne (zgodnie z definicją hemodynamiczną zawartą w punkcie 3) wywołujące objawy możliwe jest włącznie riociguatu przed upływem okresu 6 miesięcy od operacji na podstawie decyzji zespołu CTEPH.</p> <p>3) średnie ciśnienie w tętnicy płucnej <math>\geq 25</math> mm Hg i naczyniowy opór płucny <math>\geq 240</math> dyn*sec*cm<sup>-5</sup> (lub 3 jednostki Wooda);</p> <p>4) wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej.</p> <p>[Redacted text]</p> <p>Ogólne i szczegółowe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie lekowym</b></p>	<p>Czas leczenia dostępnymi schematami w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do włączania do programu</b></p>	<p>Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do terapii podlegają ocenie lekarza prowadzącego i powinny być dostosowane do indywidualnego profilu pacjenta.</p> <p><b>4.1. Leczenie riociguatem</b></p> <p>Wystąpienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil);</li> <li>2) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh);</li> <li>3) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>4) Ciąża;</li> <li>5) Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniający mi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci;</li> <li>6) Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <math>&lt; 95</math> mm Hg na początku leczenia;</li> <li>7) Choroba układu oddechowego z niewydolnością oddychania (w tym zwłaszcza skłonność do retencji dwutlenku węgla) jako dominująca przyczyna nadciśnienia płucnego;</li> <li>8) Niewydolność lewej komory serca (w tym zwłaszcza z zaklinowanym ciśnieniem w tętnicy płucnej <math>&gt; 15</math> mmHg) jako dominująca przyczyna nadciśnienia płucnego.</li> </ol> <p><b>4.2. Leczenia treprostynilem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) Choroba zarostowa żył płucnych;</li> <li>3) Ciężka niewyrównana lewokomorowa niewydolność serca;</li> <li>4) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha);</li> <li>5) Czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, uszkodzenie przewodu pokarmowego lub inny rodzaj krwawienia z przewodu pokarmowego;</li> <li>6) Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;</li> <li>7) Ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna dławica piersiowa;</li> <li>8) Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy;</li> <li>9) Ciężkie arytmie;</li> <li>10) Epizody naczyniowo-mózgowe (np. przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu) w ciągu ostatnich trzech miesięcy;</li> <li>11) Jednoczesne podawanie z innymi prostanoidami.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Do uzgodnionego programu lekowego (UPL) przekazanego Agencji wraz ze Zleceniem MZ nie przypisano numeru programu właściwego dla obecnie funkcjonującego programu lekowego dot. leczenia pacjentów z CTEPH. Należy zaznaczyć, że złożone wnioski refundacyjne dla poszczególnych prezentacji leku Trepulmix odnoszą się do objęcia refundacją produktu leczniczego Trepulmix w ramach programu lekowego **B.74** „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”. W związku z powyższym należy formalnie zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Trepulmix, definiowane przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”, rozszerza zakres refundowanych opcji terapeutycznych u pacjentów z CTEPH leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.74.

Szczegóły przedstawiono na schemacie poniżej. Podkreśleniem zaznaczono schemat leczenia w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.74.

#### Rysunek 1. Schemat leczenia pacjentów z CTEPH zgodnie z zapisami UPL

NT – nietolerancja; NYHA/WHO - klasa czynnościowa według NYHA/WHO; PW – przeciwwskazania; RIOG – riocyguat; TRE - treprostynil  
Podkreśleniem zaznaczono schemat leczenia w obecnie funkcjonującym programie lekowym B.74  
Schemat stworzony przy pomocy kreatora <https://creately.com/pl/home/>

### Proces tworzenia UPL

Wnioskodawca wraz z wnioskiem refundacyjnym przekazał projekt programu lekowego (PPL). Najważniejsze zapisy PPL odnośnie kryteriów kwalifikacji do leczenia RIOC i TRE przedstawiono poniżej:

Na podstawie powyższych zapisów, Ministerstwo Zdrowia w wyniku konsultacji z ekspertami klinicznymi [redacted] określiło ostateczną treść UPL.

### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

Produkt leczniczy Trepulmix ma zostać objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD 10 I27, I27.0 i/lub I26)”. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Trepulmix, będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

### **Grupa limitowa**

Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Trepulmix (treprostynil) w ocenianym wskazaniu. Wnioskodawca argumentuje, że brak jest możliwości zakwalifikowania leku do obecnie istniejących grup limitowych, ze względu na: „odmienny mechanizm działania od innych leków refundowanych w programie lekowym B.74”; „inną drogę podania (infuzja podskórna) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu CTEPH” oraz brak jest możliwości włączenia preparatu Trepulmix do istniejącej grupy limitowej 1083.0, Treprostynilum, w ramach której refundowane są leki zawierające w swoim składzie treprostynil ze względu na brak: „tej samej nazwy międzynarodowej oraz brak zgodności wskazań i przeznaczeń”.

Kwestia spełnienia warunków określonych w art. 15 ust. 3 pkt 1 tj. utworzenia odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, może budzić wątpliwości biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego z riocyguatem i przeprowadzonej na ich podstawie analizy minimalizacji kosztów w ramach analizy ekonomicznej dla części populacji pacjentów, której dot. wnioski refundacyjny.

Z wyjątkiem powyższej kwestii propozycja ta jest zgodna z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

### **Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka**

[redacted]

[redacted]

Na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r.<sup>1</sup> koszt NFZ ponoszony na refundację 1 mg TRE w sierpniu 2022 r. wyniósł 146,88 PLN [redacted]. Obecnie TRE jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.31 „Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

<sup>1</sup> <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun-kat-dgl.8279.html> [dostęp: 02.08.2022 r.]



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) to czwarta grupa nadciśnienia płucnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization):

Tabela 5. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego (zmodyfikowana przez ESC w 2015 r.)

Grupa	Opis
grupa 1	<b>tętnicze nadciśnienie płucne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopatyczne</li> <li>• dziedziczne</li> <li>• wywołane przez leki lub toksyny</li> <li>• związane z: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chorobami tkanki łącznej</li> <li>○ zakażeniem HIV</li> <li>○ nadciśnieniem wrotnym</li> <li>○ przeciekiem między krążeniem systemowym i płucnym</li> <li>○ schistosomozą</li> </ul> </li> </ul>
grupa 1'	<b>zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna</b>
grupa 1''	<b>przetrwale nadciśnienie płucne noworodków</b>
grupa 2	<b>nadciśnienie płucne spowodowane chorobami lewej części serca:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenie czynności skurczowej lub rozkurczowej lewej komory</li> <li>• wady zastawkowe</li> <li>• wrodzone/nabyte zawężanie drogi napływu/odpływu lewej komory lub kardiomiopatia wrodzona</li> <li>• wrodzone/nabyte zwężenie żył płucnych</li> </ul>
grupa 3	<b>nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• POChP</li> <li>• śródmiąższowe choroby płuc</li> <li>• inne choroby płuc</li> <li>• zaburzenia oddychania w czasie snu</li> <li>• przebywanie na dużych wysokościach</li> <li>• anomalie rozwojowe</li> </ul>
grupa 4	<b>przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne</b>
grupa 5	<b>nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia hematologiczne [przewlekła niedokrwistość hemolityczna, nowotwory mieloproliferacyjne, stan po splenektomii]</li> <li>• choroby układowe [sarkoidoza, histiocytoza z komórek Langerhansa, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza]</li> <li>• choroby metaboliczne [glikogenozy, choroba Gauchera, choroby tarczycy]</li> <li>• nowotworowa m kroangiopatia zakrzepowa płuc</li> <li>• włókniejące zapalenie śródpiersia</li> <li>• przewlekła niewydolność nerek leczona lub nieleczona hemodializą</li> <li>• segmentalne nadciśnienie płucne</li> </ul>

Skróty: ESC – European Society of Cardiology, POChP – Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne definiuje się jako przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne (średnie ciśnienie płucne podczas cewnikowania prawego serca wynoszące  $\geq 25$  mm Hg przy ciśnieniu zaklinowania w tętnicy płucnej  $\leq 15$  mm Hg w spoczynku) u chorych z ubytkami perfuzji w scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej oraz cechami przewlekłej choroby zatorowo-zakrzepowej w wielorządowej tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym lub konwencjonalnej arteriografii płucnej u chorego poddanego trwającej co najmniej 3 miesiące, skutecznej antykoagulacji.

W amerykańskiej klasyfikacji ICD-10 2022 (baza ICD10Data.com) przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne posiada kod I27.24. Według klasyfikacji ICD-10 WHO z 2016 r. CTEPH nie ma przypisanej jednorodnej jednostki klinicznej ani patologicznej, ale w wielu źródłach przypisuje się mu jeden z poniższych kodów: I26 – zatorowość płucna, I27 – inne zespoły sercowo-płucne; I27.0 – pierwotne nadciśnienie płucne.

Źródło: Cologne Consensus Conference 2018, Daničić 2019, Torbicki 2021, ICD10Data.com, ICD-10 Version: 2016 WHO

## Etiologia i patogeneza

Dokładna patogeneza CTEPH pozostaje niejasna, jednak wiele źródeł podaje, że istotą choroby jest niecałkowite rozpuszczenie skrzeplin pozostających w tętnicach płucnych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE), które z upływem czasu ulegają organizacji, prowadząc do zwężenia światła naczyń w obrębie łożyska płucnego i powstania nadciśnienia płucnego. Zmiany pierwotnie obejmują tylko te tętnice, w których doszło do organizacji skrzeplin, jednak z biegiem czasu, wskutek zwiększonego przepływu przez pierwotnie niezajęte naczynia, może dochodzić do wtórnego przerostu ścian i upośledzonego przepływu również przez te naczynia.

CTEPH jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem u osób, które przeżyły ostrą PE. Uważa się, że u większości pacjentów do rozwoju CTEPH przyczynia się kilka dodatkowych czynników, w tym występowanie nawracającej lub nieprovokowanej (idiopatycznej) zatorowości płucnej. Niektóre stany nadkrzepliwości, w tym obecność przeciwciał antyfosfolipidowych i podwyższony poziom czynnika VIII są częstsze u pacjentów z CTEPH, z częstością odpowiednio 20% i 41%. Natomiast poziomy antytrombiny III, białka C, białka S lub czynnika V Leiden nie różnią się w populacji ogólnej i u pacjentów z CTEPH.

Inne czynniki ryzyka (oprócz klasycznych czynników ryzyka PE) obejmują przebytą splenektomię, grupę krwi inną niż 0, obecność zastawek komorowo-przedsionkowych (stosowanych w leczeniu wodogłowia), przewlekłe stany zapalne (takie jak np. przewlekłe choroby zapalne jelit, zapalenie kości i szpiku kostnego), towarzyszące choroby nowotworowe, zespoły mieloproliferacyjne, terapię substytucyjną hormonami tarczycy, obecność na stałe cewników naczyniowych czy wszczepialnych urządzeń.

Źródło: Daničić 2019, Mahmud 2018

## Epidemiologia

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, aczkolwiek trudno jest uzyskać dokładne dane na temat zachorowalności na CTEPH w populacji ogólnej ze względu na brak specyficznych objawów, błędne rozpoznanie z uwagi na złożoność diagnostyczną CTEPH oraz dużą liczbę podejrzeń, w których CTEPH pozostaje nierozpoznany. Według różnych źródeł roczna zapadalność w populacji ogólnej wynosi 3–30 przypadków/mln mieszkańców.

Informacje dotyczące częstości występowania CTEPH po ostrej zatorowości płucnej są również zmienne i wahają się według różnych źródeł od 0,1% do 9,1%. Przyczyną rozpiętości wartości jest zafałszowanie związane z różną częstością kierowania chorych po ostrej PE na badanie mające wykryć CTEPH, brakiem wczesnych objawów i trudnością w różnicowaniu prawdziwie ostrej PE z epizodem ostrej PE nałożonej na wcześniej istniejące CTEPH.

Wśród chorych na CTEPH 40–50% nigdy nie przeżyło epizodu PE czy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). Średni wiek w chwili postawienia diagnozy to 63 lata; choroba ta dotyczy w jednakowym stopniu obu płci.

Dostępne są także dane z wielośrodkowego krajowego Polskiego Rejestru Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL), w którym uwzględniano dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym CTEPH. Częstość występowania CTEPH wynosiła 16,4 przypadków/mln dorosłych, w tym 15,5/mln kobiet i 17,3/mln mężczyzn, natomiast zapadalność oszacowano na 3,96 nowych pacjentów z CTEPH/mln rocznie.

Źródło: Cologne Conference Consensus 2018, Daničić 2019, ECS/ERS 2015, ISHLT 2018, Kopeć 2021

## Objawy kliniczne

Faza bezobjawowa choroby może trwać kilka miesięcy czy lat — zwykle tak długo, aż zmiany chorobowe obejmą ponad 40% łożyska płucnego. Mediana czasu między wystąpieniem objawów a diagnostyką w wyspecjalizowanym ośrodku wynosi 14 miesięcy. Objawy zwykle obejmują: postępującą duszność (może występować ból w klatce piersiowej), zawroty głowy, omdlenia, obrzęki podudzi, krwioplucie. W badaniu przedmiotowym stwierdza się klasyczne objawy nadciśnienia płucnego — głośny ton P2, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej, wyczuwalne palpacyjnie uderzenie prawokomorowe. W miarę postępu choroby i pogłębiania się dysfunkcji prawej komory pojawiają się objawy niewydolności prawokomorowej — poszerzenie i tętnienie żył szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, obrzęki obwodowe, hepatomegalia, wodobrzusze oraz pulsowanie wątroby.

Źródło: Daničić 2019

## Diagnostyka

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne należy podejrzewać u wszystkich chorych po epizodzie ostrej PE, u których utrzymuje się lub stopniowo postępuje duszność. Biorąc pod uwagę fakt, że sporą część chorych z CTEPH są chorzy bez zatoru płucnego w wywiadzie, CTEPH należy brać pod uwagę u wszystkich chorych z nadciśnieniem płucnym niedającym się wytłumaczyć innymi przyczynami.

Wstępne badania w przypadku podejrzenia CTEPH powinny obejmować echokardiogram i scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną (VQ). Echokardiogram jest na ogół badaniem pierwszego wyboru, ponieważ umożliwia ocenę PH oraz dostarcza informacji na temat innych parametrów czynności serca, które mogą przyczynić się do wystąpienia duszności. Badanie VQ jest ważne w przypadku obecności objawów rezydualnych po ostrej PE oraz w pacjentów z nowo rozpoznanym PH w celu wykazania obecności wad perfuzji.

Dodatkowymi badaniami w celu pogłębienia diagnostyki CTEPH są elektrokardiografia (EKG), badanie czynnościowe płuc z oceną zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO), badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej, tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT, high-resolution computed tomography) oraz gazometria krwi tętniczej. Podsumowanie metod diagnostycznych wykorzystywanych w CTEPH przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Testy diagnostyczne stosowane w CTEPH**

Metoda diagnostyczna	Charakterystyczne cechy i parametry
<b>Radiografia klatki piersiowej</b>	Przewlekła zatorowość płucna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieunaczynione obszary płuc</li> <li>• asymetryczne powiększenie centralnej tętnicy płucnej</li> <li>• objawy choroby opłucnej</li> </ul> Nadciśnienie płucne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poszerzenie głównych tętnic płucnych</li> <li>• powiększenie prawego przedsionka lub prawej komory serca w zaawansowanej chorobie</li> </ul>
<b>Elektrokardiografia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przerost prawej komory serca z odchyleniem prawej osi</li> </ul>
<b>Testy czynnościowe płuc</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja DLCO</li> <li>• łagodna wada restrykcyjna spowodowana bliznowaceniem mięszu</li> </ul>
<b>Echokardiografia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadciśnienie płucne</li> <li>• powiększenie prawego przedsionka</li> <li>• przerost prawej komory</li> <li>• zwiększona prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej</li> </ul>
<b>Skanowanie V/Q</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowany wstępny test o wysokiej czułości do wykrywania CTEPH</li> <li>• ubytek perfuzji w kształcie klina</li> <li>• scyntygrafia wentylacyjna płuc w normie</li> </ul>
<b>CTPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niższa czułość niż skanowanie V/Q</li> <li>• powiększenie prawej komory</li> <li>• zrekanalizowany materiał zakrzepowo-zatorowy związany z atenuowanymi tętnicami płucnymi poza niedrożnością</li> <li>• przepływ oboczny w tętnicy oskrzelowej</li> <li>• perfuzja moza kowa mięszu płucnego</li> </ul>
<b>MRI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRA ze wzmocnieniem kontrastowym ma podobną czułość do CTPA</li> <li>• ocena hemodynamiki płuc oraz wielkości i funkcji prawej komory</li> </ul>
<b>Angiografia płucna i cewnikowanie prawego serca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• technika „złotego standardu” do oceny lokalizacji i zasięgu choroby; bardziej czułe na poziomie segmentowym i subsegmentowym niż CTPA</li> <li>• określi dostępność chirurgiczną</li> <li>• ocena hemodynamiczna w celu potwierdzenia diagnozy</li> </ul>

Skróty: CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension), CTPA – tomografia komputerowa angiografia płucna (ang. computed tomography pulmonary angiography), DLCO – badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity for carbon monoxide), MRA – angiografia rezonansem magnetycznym (ang. magnetic resonance angiography), MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging), skan V/Q – skan wentylacyjno-perfuzyjny (ang. ventilation-perfusion scan)

W diagnostyce różnicowej CTEPH należy wziąć pod uwagę następujące jednostki chorobowe: mięsak tętnicy płucnej, zator z komórek nowotworowych, pasożyty (torbiele bąblowcowe), zator w wyniku dostania się ciała obcego i wrodzone lub nabyte zwężenie tętnicy płucnej.

Źródło: Cologne Conference Consensus 2018, Daničić 2019, ECS/ERS 2015, Mahmud 2018

## Leczenie

Leczeniem z wyboru u objawowych pacjentów z CTEPH jest chirurgiczne leczenie inwazyjne - endarterektomia płucna, czyli mechaniczne usunięcie proksymalnie położonych, zorganizowanych skrzeplin zrośniętych z błoną wewnętrzną tętnic płucnych. Chorych niekwalifikujących się do zabiegu kardiochirurgicznego m.in. ze względu na dystalne położenie zorganizowanych skrzeplin w łóżysku płucnym, zły stan kliniczny, ciężkie choroby współistniejące czy brak zgody na zabieg, można leczyć balonową angioplastyką płucną. Oprócz leczenia inwazyjnego przydatne jest stosowanie terapii celowanej polegającej na stosowaniu riocyguatu (refundowany

w programie lekowym), treprostynilu lub macytentanu. Decyzje co do sposobu leczenia podejmuje w rozmowie z pacjentem zespół CTEPH, w skład którego wchodzi: kardiochirurg doświadczony w endarterektomii tętnic płucnych, kardiolog inwazyjny doświadczony w balonowej angioplastyce tętnic płucnych, kardiolog doświadczony w farmakoterapii swoistej. U wszystkich pacjentów profilaktycznie stosuje się leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K.

Źródło: Torbicki 2021, Kopec 2021

### Rokowanie

Nieleczone CTEPH ma złe rokowanie (przeżycie 5-letnie ~ 30%) i prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca, a następnie śmierci. Pacjenci, którzy nie są poddawani operacji lub występuje u nich przetrwałe lub nawracające PH po zabiegu PEA, charakteryzują się złym rokowaniem. W zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym zastosowanie metod inwazyjnych znacznie poprawia rokowanie.

Do czynników predykcyjnych przeżycia należy także klasyfikacja czynnościowa według WHO, zarówno przy rozpoznaniu, jak i w okresie obserwacji. Najbardziej niepokojącym wskaźnikiem progresji jest deterioracja klasy czynnościowej.

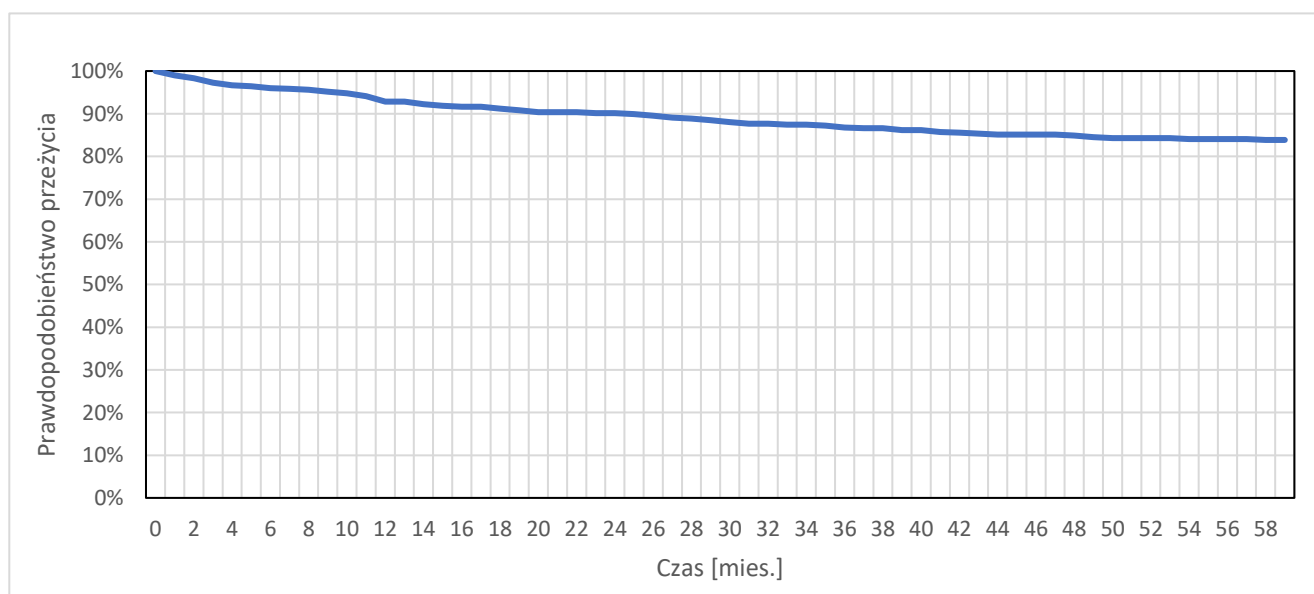
Na podstawie krajowego Polskiego Rejestru Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL) większość pacjentów w chwili rozpoznania CTEPH znajduje się w III klasie czynnościowej wg WHO (67%), kolejną najliczniejszą grupę stanowią pacjenci w II klasie (26%), następnie w IV klasie (6%), natomiast najrzadziej diagnozowano chorych z I klasą. Charakterystykę poszczególnych klas czynnościowych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Klasy czynnościowe WHO przydatne w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym**

Klasa	Opis
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>chory nie odczuwa ograniczenia aktywności fizycznej, zwłaszcza z powodu duszności, zmęczenia, bólu w klatce piersiowej lub stanu przedomdleniowego</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>chory 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</li> </ul>

Źródło: Danić 2019, ECS/ERS 2015, Ghofrani 2021, Kopec 2021, Torbicki 2021

Na podstawie danych z bazy NFZ, udostępnionych Agencji za lata 2015-2021 dot. pacjentów z CTEPH leczonych w programie lekowym B.74, można wskazać, że pięcioletnie przeżycie tych pacjentów, na podstawie krzywej Kaplana-Meiera wynosi ok. 84%. Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



**Rysunek 2. Krzywa przeżycia K-M pacjentów leczonych w programie lekowym B.74. Dane NFZ za lata 2015-2021**

Źródło: opracowanie własne

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ udostępnione Agencji dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.74 „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27,I27.0 i/lub I26)”. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.74 wg danych NFZ

Liczba dorosłych pacjentów z CTEPH (unikalne numery PESEL)	2015*	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Łączna liczba pacjentów w PL B.74	16	115	169	209	280	294	336
Łączna liczba pacjentów leczonych RIOG w PL B.74	16	112	163	205	262	290	327
Liczba nowowłączanych pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.74	16	100	67	64	93	56	81

\*Dane za 2015 rok obejmują wyłącznie IV kwartał roku.

PL – program lekowy, RIOG - riocyguat

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, która nie spełniała kryteriów dot. konfliktów interesów i tym samym nie została uwzględniona w niniejszym opracowaniu.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 26.07.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH). Przeszukano następujące źródła:

- American College of Cardiology (ACC): <https://www.acc.org/>;
- American Heart Association (AHA): <https://www.heart.org/>;
- American Thoracic Society (ATS): <https://www.thoracic.org/>;
- Canadian Thoracic Society (CTS): <https://cts-sct.ca/>;
- European Respiratory Society (ERS): <https://www.ersnet.org/>;
- European Society of Cardiology (ESC): <https://esc365.escardio.org/home>;
- International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT): <https://ishlt.org/>;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK): <https://ptkardio.pl/>;
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

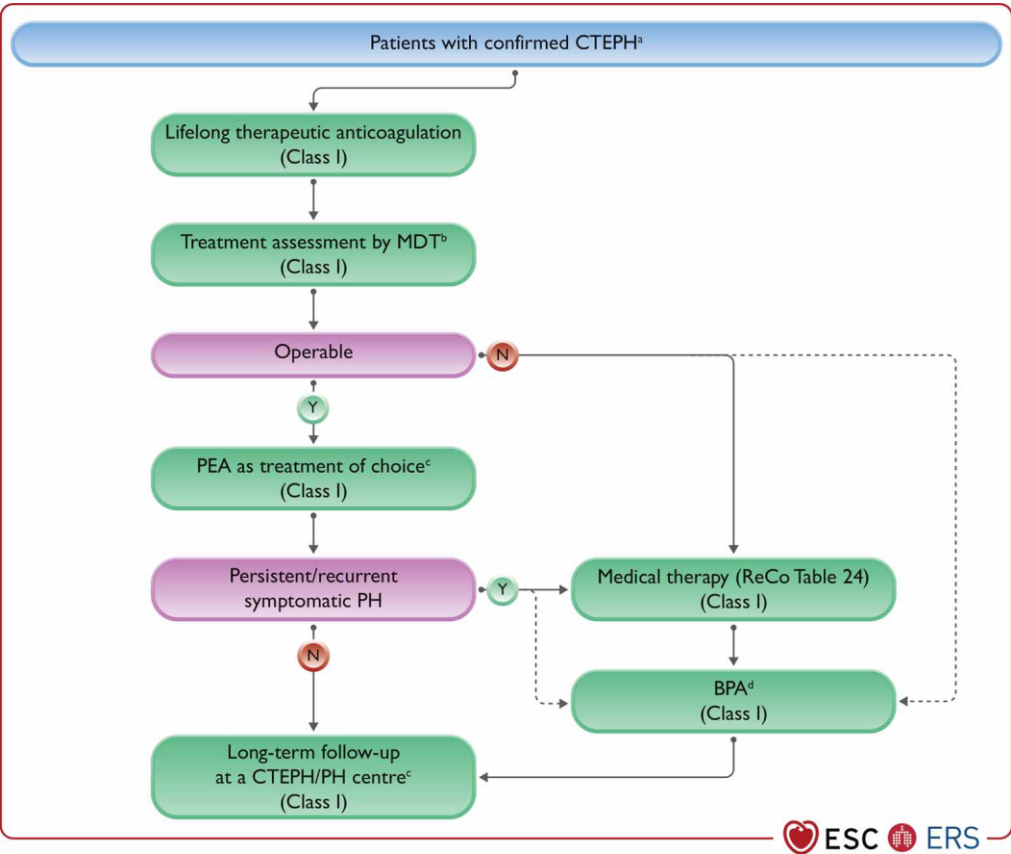
Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: “chronic thromboembolic pulmonary hypertension”, “european”, “international”, “world”, “guideline”, “management”, “recommendation”, “consensus” lub “przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne”, “europejskie”, “międzynarodowe”, “wytyczne”, “zalecenia”, “rekomendacje” i “konsensus”.

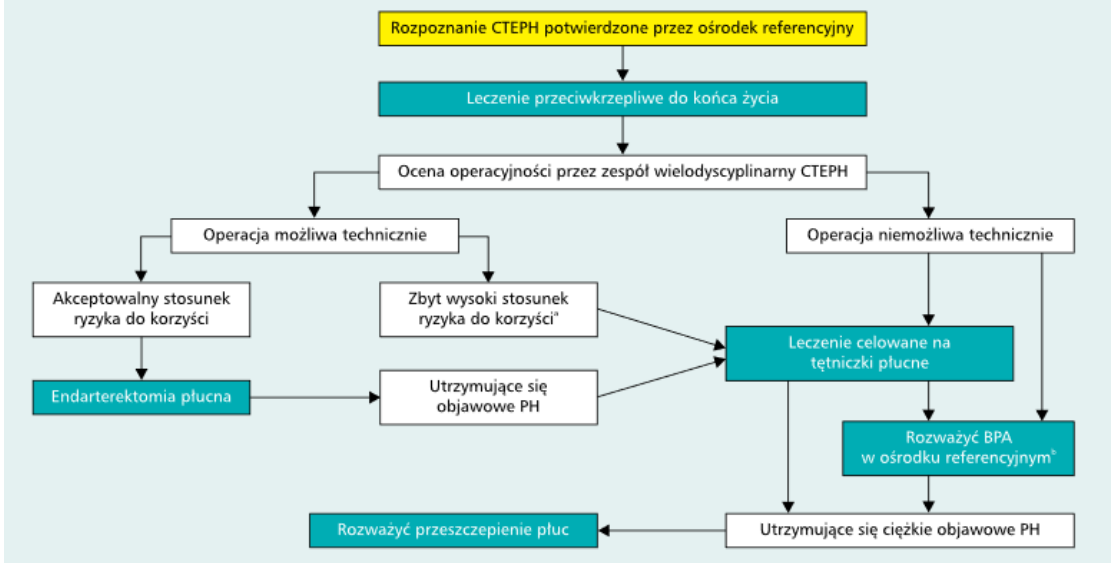
Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu wytycznych praktyki klinicznej przedstawiających pełny przegląd terapii stosowanych w CTEPH zgodnie z kryteriami kwalifikacji we wnioskowanym programie lekowym, tj. u pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub pacjentów z przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 6 dokumentów, wśród których, polska publikacja (Daničić 2019) oraz zagraniczna (UpToDate 2022) nie stanowią *stricto* wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe. Należy jednak podkreślić, że w wymienionych wyżej trzech pracach dokonano przeglądu badań klinicznych dotyczących leczenia CTEPH we wnioskowanej populacji pacjentów, w związku z tym uznano je za aktualne źródło postępowania w ocenianym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania uzupełniającego przeprowadzonego 03.11.2022 r. odnaleziono dodatkowo wytyczne ESC/ERS 2022. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok	Rekomendowane interwencje
ESC/ERS 2020 (Europa)	<p><b>Zalecenia dotyczące postępowania farmakologicznego w CTEPH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich pacjentów z CTEPH zaleca się stosowanie leków przeciwzakrzepowych dożywotnio w dawkach terapeutycznych [I, C];</li> <li>• Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z CTEPH byli oceniani przez zespół CTEPH w celu oceny postępowania multimodalnego [I, C];</li> <li>• Riociguat jest zalecany u objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA [I,B]</li> <li>• Należy rozważyć podejście multimodalne u pacjentów z przetrwałym PH po PEA oraz u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH [IIa, C];</li> <li>• <b>Treprostynil s.c.</b> można rozważyć u pacjentów w III–IV WHO-FC z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA [IIa, B];</li> <li>• Stosowanie leków zarejestrowanych do leczenia PAH off-label do można rozważyć u objawowych pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH [IIb, B];</li> <li>• U pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC/PDE5i, ERA lub <b>pozajelitowych analogów prostacykliny</b> [IIb, C];</li> <li>• U pacjentów z CTEPH, którzy są kandydatami do BPA, terapię medyczną należy rozważyć przed zastosowaniem interwencji [IIa, B; niska jakość dowodów, Siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul>  <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</p> <p>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</p> <p>C - Dowody uzyskane z konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</p> <p><b>Stoień rekomendacji</b></p> <p>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</p> <p>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</p> <p>IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona.</p> <p>IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</p> <p>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</p>

	<p><b>Konflikt interesów:</b> wszyscy autorzy uczestniczący w tworzeniu wytycznych ujawnili wszelkie potencjalne konflikty interesów, które mogą powodować stronniczość.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> grupa zadaniowa otrzymała całe wsparcie finansowe od ESC i ERS bez żadnego zaangażowania ze strony przemysłu ochrony zdrowia.</p>
<p><b>ESC/ERS 2015 (Europa)</b></p>	<p><b>Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniu płucnym</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie zachowawcze:       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u wszystkich pacjentów z CTEPH zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe do końca życia, jeszcze przed etapem kwalifikacji do operacji przez zespół wielodyscyplinarny CTEPH [I, C],</li> <li>○ u pacjentów objawowych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego na podstawie decyzji zespołu CTEPH, w tym co najmniej jednego chirurga doświadczonego w zakresie PEA lub u pacjentów z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, zaleca się riocyguat [I, B],</li> <li>○ u pacjentów objawowych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego na podstawie decyzji zespołu CTEPH, w tym co najmniej jednego chirurga doświadczonego w zakresie PEA można rozważyć stosowanie leków dopuszczonych do leczenia PAH poza wskazaniami rejestracyjnymi [IIb, B].</li> </ul> </li> <li>• Leczenie interwencyjne       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego z przyczyn technicznych lub u których stosunek ryzyka do korzyści z przeprowadzenia PEA jest niekorzystny można rozważyć wykonanie zabiegu balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA, balloon pulmonary angioplasty) [IIb, C].</li> </ul> </li> </ul> <p>Optymalne leczenie CTEPH składa się z podawania leków przeciwkrzepliwych, moczopędnych i tlenu w przypadku występowania niewydolności serca i hipoksemii.</p> <p>BPA powinna być wykonywana tylko w doświadczonych ośrodkach i leczących dużą liczbę chorych z CTEPH (w niektórych ośrodkach leczenie farmakologiczne i BPA są wprowadzane jednocześnie).</p> <p>W przypadku utrzymującego się ciężkiego objawowego PH należy rozważyć przeszczep płuc.</p>  <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</p> <p>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</p> <p>C - Dowody uzyskane z konsensusu opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</p> <p><b>Stożek rekomendacji</b></p> <p>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</p> <p>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</p> <p>IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona.</p> <p>IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</p> <p>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> wszyscy autorzy uczestniczący w tworzeniu wytycznych ujawnili wszelkie potencjalne konflikty interesów, które mogą powodować stronniczość.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> grupa zadaniowa otrzymała całe wsparcie finansowe od ESC i ERS bez żadnego zaangażowania ze strony przemysłu ochrony zdrowia.</p>

<p><b>Cologne Consensus Conference 2018 (Niemcy/Austria/Szwajcaria)</b></p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania w przewlekłym zatorowo-zakrzepowym nadciśnieniu płucnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ antykoagulanty stosowane dożywno u wszystkich pacjentów [I, C],</li> <li>○ u pacjentów objawowych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego na podstawie decyzji multidyscyplinarnego zespołu CTEPH, w tym co najmniej jednego chirurga lub u pacjentów z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po kardiochirurgicznej endarterektomii płucnej (PEA, pulmonary endarterectomy) zaleca się riocycuat [I, B],</li> <li>○ u pacjentów objawowych z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu chirurgicznym lub u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć pozarejestrowane przyjmowanie leków celowanych w PAH [IIb, B].</li> </ul> </li> <li>• Leczenie interwencyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów nieoperacyjnych z przyczyn technicznych lub u których stosunek ryzyka do korzyści z przeprowadzenia PEA jest niekorzystny na podstawie oceny przez zespół CTEPH, można rozważyć wykonanie zabiegu balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA, balloon pulmonary angioplasty) [IIb, C].</li> </ul> </li> </ul> <p>Wspomagające leczenie CTEPH obejmuje leki przeciwzakrzepowe i moczopędne, długotrwałą tlenoterapię w przypadku hipoksemii oraz kontrolowany, „niskodawkowy” trening wysiłkowy. Dożywna antykoagulacja jest zalecana nawet po PEA.</p> <p>W przedstawionym algorytmie terapeutycznym CTEPH zabieg BPA zalecany jest u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH po terapii celowanej lub może być wykonywany po ostatecznym wykluczeniu PEA jako odpowiedniej opcji leczenia.</p> <p>Po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości leczenia można rozważyć przeszczepienie płuc u kwalifikujących się pacjentów (brak istotnych chorób współistniejących, wiek biologiczny poniżej 60 lat).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u>  A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.  B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.  C - Dowody uzyskane z konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</p> <p><u>Stopień rekomendacji</u>  I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.  II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.  IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona .  IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.  III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów.  <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>
<p><b>Daničić 2019 (Polska)</b></p>	<p><u>Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – leczenie:</u></p> <p>Wszystkich chorych powinno się rozważyć wykonanie PTE, a nieoperacyjność ustalać ty ko po szczegółowej, wielodyscyplinarnej ocenie w ośrodku z doświadczonym personelem [zalecenie klasy I wg wytycznych ESC].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakoterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ diuretyki,</li> <li>○ dożywna antykoagulacja u wszystkich pacjentów: w praktyce wiąże się to najczęściej ze stosowaniem warfaryny ze względu na długoletnie doświadczenie dotyczącego tego leku i jego skuteczność w CTEPH (choć nie przeprowadzono nigdy badań randomizowanych, w których udowodniono by jego działanie),</li> <li>○ u chorych z przetrwałym nadciśnieniem płucnym po PEA oraz u chorych niebędących kandydatami do tego zabiegu z powodu zbyt wysokiego ryzyka operacyjnego lub anatomii/lokalizacji zmian, podejmowano próby leczenia off label lekami standardowo stosowanymi w tętnicznym nadciśnieniu płucnym [zalecenie klasy IIb wg wytycznych ESC],</li> <li>○ obecnie jedynym lekiem zalecanym u chorych z przetrwałym i nieoperacyjnym CTEPH jest riocycuat (preparat Adempas) — rozpuszczalny, doustny stymulator cykazy guanylowej [zalecenie klasy IB wg wytycznych ESC].</li> </ul> </li> <li>• Tlenoterapia.</li> <li>• Płucna angioplastyka balonowa (PBA) [zalecenie klasy IIb wg wytycznych ESC].</li> <li>• W przypadku braku innych opcji terapeutycznych chorych z ciężkim CTEPH należy ocenić pod kątem kwalifikacji do przeszczepienia płuca lub płuc albo płucoserca.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u> nie przedstawiono.  <u>Stopień rekomendacji przedstawiono na podstawie wytycznych ESC:</u>  I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.  II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.  IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona .  IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.  III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie przedstawiono.  <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>



<p><b>ERS 2021 (Europa)</b></p>	<p><u>Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego:</u></p> <p>Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z CTEPH powinni być leczeni przez całe życie antykoagulantami (antagoniści witaminy K są podstawą leczenia przeciwzakrzepowego w CTEPH; NOAC są coraz częściej stosowane bez zgłaszanych problemów z bezpieczeństwem, zespół antyfosfolipidowy jest przeciwwskazaniem do stosowania NOAC).</li> <li>• Riociguat (doustny stymulator cykazy guanylowej) i <b>treprostynil</b> (podskórny analog prostacykliny) są zatwierdzone do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA; inne leki na PH zostały przetestowane w CTEPH i są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi.</li> <li>• Skojarzona terapia lekami doustnymi przeciwnadciśnieniowymi jest powszechną praktyką u pacjentów z CTEPH z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi.</li> <li>• Odstawienie leków PH jest zwykle rozważane po skutecznym BPA i/lub PEA.</li> </ul> <p>Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA, ang. balloon pulmonary angioplasty):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieoperacyjni pacjenci z CTEPH mogą odnieść korzyści z BPA. Optymalne leczenie CTEPH wymaga wielodyscyplinarnego podejścia zespołowego z uwzględnieniem PEA, terapii farmakologicznej i BPA.</li> <li>• Odległe wyniki po BPA są dostępne do 8 lat po zabiegu. Bezpieczeństwo i skuteczność BPA korelują z doświadczeniem ośrodka leczenia CTEPH.</li> <li>• Podobnie jak w PEA, właściwe szkolenie w ośrodkach referencyjnych ma kluczowe znaczenie dla BPA.</li> </ul> <p>Podejście multimodalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma zgody co do kryteriów kwalifikacji do terapii multimodalnej, która zależy od wiedzy i oceny każdego ośrodka CTEPH z osobna. Selekcja pacjentów do terapii multimodalnej przeprowadzana jest w ośrodkach eksperckich poprzez multidyscyplinarne podejście zespołowe.</li> <li>• BPA nie zastępuje PEA lub celowanej terapii medycznej w CTEPH. Nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania BPA jako procedury ratunkowej we wczesnym niepowodzeniu PEA.</li> <li>• BPA w połączeniu z terapią ukierunkowaną, jest powszechną praktyką u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub z utrzymującym się objawowym PH po leczeniu chirurgicznym.</li> <li>• Terapię ukierunkowaną na PH najczęściej stosuje się przed BPA w celu poprawy bezpieczeństwa BPA, chociaż nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych badając korzyści z tego podejścia na częstość powikłań związanych z BPA. Niektóre dane sugerują, że połączenie terapii ukierunkowanej na PH i BPA zapewnia lepsze wyniki niż monoterapia.</li> </ul> <p>Rehabilitacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rehabilitacja wydaje się być skuteczna i bezpieczna u nieoperacyjnych pacjentów z CTEPH (zarówno wewnątrzszpitalna jak i domowa).</li> <li>• Starannie monitorowany, niskodawkowy program rehabilitacji pacjentów z CTEPH po PEA lub BPA można uznać za standard opieki.</li> </ul> <p><u>Poziom dowódów:</u> nie przedstawiono.  <u>Stopień rekomendacji:</u> nie przedstawiono.  <u>Konflikt interesów:</u> wszyscy członkowie grupy zadaniowej ujawnili swoje konflikty interesów przed rozpoczęciem projektu i po złożeniu manuskryptu.  <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>
<p><b>ISHLT 2021 (międzynarodowe)</b></p>	<p><u>Ocena i leczenie pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmakologiczna terapia celowana jest opcją dla pacjentów z CTEPH, którzy nie kwalifikują się do PEA i u tych z resztkowym PH po PEA.</li> </ul> <p>W wytycznych przedstawiono wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego kontrolowanego badania <b>treprostynilu</b> podawanego podskórnym w wysokiej dawce w porównaniu z treprostynilem w niskiej dawce u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub nawracającym PH po PEA. W 24. tygodniu średni dystans 6-minutowego marszu poprawił się o 44,98 m (95% CI: 27,52; 62,45) w grupie z wyższą dawką i o 4,29 m (95% CI: -13,34; 21,92) w grupie z niską dawką (efekt leczenia 40,69 m, 95% CI: 15,86; 65,53, p = 0,0016).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antykoagulanty powinny być stosowane dożywno u wszystkich pacjentów (np. antagoniści witaminy K oraz NOAC jednak w przypadku tych drugich dostępne są ograniczone dane na temat stosowania u pacjentów z CTEPH).</li> <li>• Zalecaną opcją są treningi wysiłkowe i rehabilitacja fizyczna. Wszystkie programy ćwiczeń dla pacjentów z CTEPH powinny być nadzorowane przez fizjoterapeutę i/lub specjalistę CTEPH ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak stan przedomdleniowy, omdlenia, zaburzenia rytmu serca lub ból w klatce piersiowej wtórny do PH.</li> <li>• Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA, balloon pulmonary angioplasty) powinna być wykonywana w ośrodkach posiadających wielodyscyplinarne doświadczenie w leczeniu CTEPH. U pacjentów ze średnim PAP powyżej 35 mmHg zastosowanie celowanej terapii PH przed BPA zmniejsza ryzyko uszkodzenia reperfuzyjnego płuc podczas BPA.</li> <li>• Optymalna rola BPA i odległe wyniki wymagają dodatkowych badań.</li> </ul> <p><u>Poziom dowódów:</u> nie przedstawiono.  <u>Stopień rekomendacji:</u> nie przedstawiono.  <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalne konflikty interesów.  <u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>

UpToDate 2022	<p><u>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, terapie swoiste dla nadciśnienia płucnego:</u></p> <p>U pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) dwa najczęstsze wskazania do swoistej terapii dla nadciśnienia płucnego (PH) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z nieoperacyjnym CTEPH (ze względu na osobisty wybór, anatomiczne rozmieszczenie choroby, rozległość choroby lub choroby współistniejące, decyzję o nieoperacyjności choroby pacjenta należy podjąć dopiero po kompleksowej ocenie w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu CTEPH),</li> <li>• pacjenci z przetrwałym CTEPH po endarterektomii płucnej (PTE) (zastosowano zmienne definicje przetrwałego PH po PTE bez konsensusu wśród ekspertów, zazwyczaj definiuje się to jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej <math>\geq 30</math> mmHg),</li> <li>• lub rzadko po angioplastyce balonowej.</li> </ul> <p>Terapię swoistą w PH stosuje się także jako terapię pomostową do ostatecznego PTE u pacjentów z ciężkim zagrażającym życiu CTEPH. W takim przypadku terapia specyficzna dla PH jest stosowana jako strategia ratująca życie, aby pomóc pacjentom przetrwać do ostatecznej interwencji chirurgicznej. Terapia specyficzna dla PH nie powinna być rutynowo stosowana jako terapia przedoperacyjna, a w szczególności nie powinna opóźniać skierowania na PTE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia swoista dla PH powinna być stosowana wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Zasady doboru leków, podawania i obserwacji pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym, którzy otrzymują terapię specyficzną dla PH, są zasadniczo podobne do algorytmu postępowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH). Wyjątkiem jest to, że nie wykonuje się badania wazoreaktywności, ponieważ pacjenci rzadko są wazoreaktywni, a dla tych, u których wybrano terapię doustną, lekiem z wyboru jest riocycguat.</li> <li>• Leki specyficzne dla PH i stosowane w leczeniu CTEPH to: pozajelitowe prostanoidy (epoprostenol, <b>treprostynil</b>, iloprost), stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylowej (riocycguat), antagoniści receptora endoteliny (ERA; bosentan, ambrisentan, macypentan), inhibitory fosfodiesterazy-5 (sildenafil, tadalafil) i doustni agoniści prostanokspigu (seleksipag).</li> <li>• Pacjenci z CTEPH rzadko mają klasę czynnościową I według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), ponieważ pacjenci w tej klasie są zwykle bezobjawowi lub mają minimalne objawy. Nie każdy w tej kategorii może potrzebować terapii. Decyzja o rozpoczęciu terapii swoistej dla PAH w tej populacji powinna opierać się na obiektywnych parametrach hemodynamicznych (aby uniknąć postępującej progresji PH) i osobistych preferencjach. W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymują lub odmawiają terapii, należy uważnie obserwować pacjenta w kierunku objawów progresji PH.</li> <li>• W przypadku większości pacjentów, którzy nie są ciężko chorzy (tj. klasa czynnościowa II lub III wg WHO), sugeruje się stosowanie doustnego riocycguatu zamiast innych leków [2C]. Alternatywami dla terapii doustnej są bozentan lub sildenafil. U większości pacjentów rozpoczyna się monoterapię i dodaje drugi lub trzeci środek, jeśli objawy się nasilają.</li> <li>• W przypadku pacjentów, którzy są ciężko chorzy (tj. klasa czynnościowa IV wg WHO, a czasami pacjenci z ciężkimi objawami klasy III lub szybko postępującą chorobą), sugeruje się stosowanie pozajelitowego prostanoidu (dożylnie epoprostenolu lub <b>treprostynilu</b>) zamiast alternatywnego leku [2C].</li> <li>• W przypadku pacjentów opornych na monoterapię lub szybko postępujących pomimo terapii, dodajemy drugi lub trzeci lek z innej klasy. Inhibitory fosfodiesterazy i stymulanty cykazy guanylowej nie powinny być podawane jednocześnie, ze względu na szkodliwe skutki niedociśnienia.</li> </ul> <p><u>Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia swoista dla PH jako dodatek do antykoagulacji zamiast samej antykoagulacji [2C],</li> <li>• w przypadku braku skuteczności swoistej terapii zalecana jest balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA, balloon pulmonary angioplasty) lub podejście multimodalne wykorzystujące połączenie terapii swoistej dla PH i BPA, chociaż dane na poparcie tych opcji są mniej wiarygodne,</li> <li>• w przypadku pacjentów z CTEPH opornym na leczenie, którzy nie kwalifikują się do terapii swoistej dla PH i/lub BPA lub pacjentów, u których wszystkie opcje nie powiodły się, ocena pod kątem przeszczepienia płuc może być jedyną opcją.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>C - Dowody uzyskane z konsensusu opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p><i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</i></p> <p><i>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i></p> <p><i>IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona .</i></p> <p><i>IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</i></p> <p><i>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> żaden z autorów nie wykazał istotnych potencjalnych konfliktów interesów z firmami farmaceutycznymi.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono.</p>
---------------	---

Skróty: BPA – balonowa angioplastyka tętnic płucnych (ang. balloon pulmonary angioplasty), CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension), ERA – antagoniści receptora endoteliny, ERS – European Respiratory Society, ESC – European Society of Cardiology, ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation,

PDE5is – inhibitory fosfodiesterazy typu 5, PEA – endarterektomia płucna (ang. pulmonary endarterectomy), NOAC – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (ang. novel oral anticoagulants), PAH – tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension), PH – nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)

Wśród odnalezionych wytycznych zalecany schemat postępowania w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub pacjentów z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu chirurgicznym obejmuje dożywnie leczenie antykoagulantami u wszystkich pacjentów. W wytycznych ERS 2021 podstawą leczenia przeciwzakrzepowego w CTEPH jest stosowanie antagonistów witaminy K. W powyższym dokumencie zwrócono również uwagę na leki z grupy NOAC, które są coraz częściej stosowane w leczeniu przeciwzakrzepowym bez zgłaszanych problemów z bezpieczeństwem, natomiast w wytycznych ISHLT 2021 podkreślono, że dostępne są ograniczone dane na temat stosowania NOAC u pacjentów z CTEPH.

W starszych dokumentach ESC/ERS 2015, Cologne Consensus Conference 2018 oraz Daničić 2019 oprócz stosowania antykoagulantów optymalne leczenie CTEPH opiera się na stosowaniu diuretyków i tlenoterapii (w przypadku występowania niewydolności serca i/lub hipoksemii). W wytycznych Cologne Consensus Conference z 2018 roku, ERS 2021 oraz ISHLT 2021 zaleca się także kontrolowany, „niskodawkowy” trening wysiłkowy lub rehabilitację fizyczną.

Algorytm postępowania u pacjentów z CTEPH przedstawiony w wytycznych klinicznych uwzględnia także stosowanie terapii celowanych, wśród których najczęściej wymieniane jest leczenie doustnym stymulatorem cyklicznej guanylowej – riocyguate, będącym lekiem zatwierdzonym do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA.

Z uwagi na podobieństwa histologiczne między CTEPH i PAH, wytyczne zalecają dodatkowo leczenie off label lekami standardowo stosowanymi w tętniczym nadciśnieniu płucnym. W wytycznych UpToDate wymienia się m.in.: inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (sildenafil, tadalafil w II-III klasie czynnościowej wg WHO), antagonistów receptora endoteliny (bosentan, ambrisentan, macytentan w II-III klasie czynnościowej wg WHO) i prostanoidy (epoprostenol w IV klasie czynnościowej wg WHO).

Po leczeniu farmakologicznym stosowana jest terapia interwencyjna polegająca na przeprowadzeniu balonowej angioplastyki tętnic płucnych wykonywanej w kilku sesjach wyłącznie w doświadczonych i dużych ośrodkach leczenia CTEPH. Należy przy tym podkreślić, że w niektórych wytycznych zaleca się terapię multimodalną, w której leczenie farmakologiczne i BPA są wprowadzane jednocześnie. Po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości leczenia można rozważyć przeszczepienie płuc.

Oceniana substancja czynna (treprostynil) będąca podskórnym analogiem prostacykliny wymieniana jest w nowszych wytycznych ERS 2021 jako lek zatwierdzony dla pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA.

W dokumencie UpToDate 2022 treprostynil został wymieniony jako jeden z leków specyficznych dla PAH i stosowanych w swojej terapii CTEPH u pacjentów, którzy są ciężko chorzy (tj. klasa czynnościowa IV wg WHO oraz pacjenci z ciężkimi objawami klasy III lub szybko postępującą chorobą). W pracy podano, że w przypadku pacjentów opornych na monoterapię lub szybko postępujących pomimo terapii, należy dodać drugi lub trzeci lek z innej klasy.

Natomiast w wytycznych ESC/ERS 2022 wskazano, że treprostynil s.c. można rozważyć u pacjentów w III-IV klasie czynnościowej wg WHO z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA [IIa, B]. W dokumencie wskazano także, że u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC(riocyguate)/PDE5i, ERA lub pozajelitowych analogów prostacykliny (treprostynil) [IIb, C].

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, która nie spełniała kryteriów dot. konfliktów interesów i tym samym nie została uwzględniona w niniejszym opracowaniu.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach obowiązującego programu lekowego B.74 „Leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”:
  - stymulator rozpuszczalnej cykloazy guanylanowej (sGC): riocyguat (produkt leczniczy Adempas) w postaci tabletek powlekanych do podania doustnego u pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub u pacjentów z przetrwałym CTEPH po leczeniu chirurgicznym. Dodatkowe kryteria kwalifikacji do leczenia powyższą terapią stanowią:
    - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej  $\geq 25$  mm Hg i naczyniowy opór płucny  $\geq 240$  dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup> (lub 3 jednostki Wooda)
    - klasa czynnościowa: od II do III według WHO
    - wiek świadczeniobiorcy: 18 lat i powyżej.Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
- zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu stosuje się dożywno leki przeciwzakrzepowe z niżej wymienionych grup, które są dostępne w ramach refundacji aptecznej:
  - antagoniści witaminy K: acenokumarol (Acenocumarol WZF) oraz warfaryna (Warfin) jako leczenie i zapobieganie zatorowości płucnej,
  - leki przeciwzakrzepowe nowej generacji: dabigatran (Pradaxa), riwaroksaban (Xarelto), apiksaban (Eliquis) jako leczenie i profilaktyka nawrotów zatorowości płucnej u osób powyżej 18 roku życia.

Należy podkreślić, że dwa produkty lecznicze (Remodulin, Tresuvi) w postaci roztworu do infuzji, zawierające w swoim składzie tak jak oceniana technologia medyczna substancję czynną treprostynil, są refundowane w ramach programu lekowego B.31., jednak w odmiennej niż wnioskowana grupie nadciśnienia płucnego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Szczegóły znajdują się w rozdziale 15. „Załączniki” niniejszej AWA.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Riocyguat</b> (produkt leczniczy Adempas)</p>	<p>„Praktykę kliniczną w Polsce w populacji dorosłych chorych na CTEPH będących w III lub IV klasie czynnościowej WHO/NYHA, którzy zostali zakwalifikowani do grupy chorych nieoperacyjnych lub pomimo zastosowania u nich leczenia operacyjnego choroba utrzymuje się wpływając negatywnie na wydolność wysiłkową, zdefiniowano na podstawie wytycznych klinicznych, jak również zapisów Programu lekowego B.74 dotyczącego leczenia CTEPH riocyguatem oraz na opinii eksperta uzyskanej w ramach badania ankietowego.</p> <p>Stwierdzono, że w analizowanej populacji chorych komparatorem dla treprostynilu nie będzie PEA, gdyż jako leczenie operacyjne stanowi ona opcję leczenia z wyboru a dopiero po jej zastosowaniu lub w przypadku braku możliwości jej zastosowania rozważana będzie terapia farmakologiczna. Druga wskazana opcja leczenia zabiegowego – BPA została [redacted] dlatego sama również nie będzie stanowiła komparatora dla TRE. Opinia ta jest w pełni zgodna z rekomendacjami sformułowanymi w wytycznych klinicznych.</p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, iż w CTEPH mogą być stosowane leki zarejestrowane do stosowania w leczeniu PAH, takie jak np. sildenafil, bozentan, macytentan, epoprostenol czy iloprost. Należy jednak wskazać, iż leki te nie są objęte finansowaniem ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, w związku z czym zdecydowano, iż nie stanowią one komparatorów dla analizowanej interwencji.</p> <p>Obecnie jedynym lekiem, który jest zarejestrowany w leczeniu CTEPH i objęty finansowaniem ze środków publicznych w tym wskazaniu jest riocyguat. [redacted]</p> <p>Należy podkreślić, że wskazanie rejestracyjne riocyguatu definiuje populację jako chorych na CTEPH w II i III klasie czynnościowej. [redacted]</p> <p>[redacted] Jednocześnie należy wskazać, że IV klasa czynnościowa oznacza bezpośrednie zagrożenie życia chorego, w związku z czym uzasadnione jest stosowanie terapii RIOCI w ramach RDTL. Riocyguat nie znajduje się na wykazie MZ zawierającym produkty lecznicze niepodlegające finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych a więc należy uznać, że może być objęty finansowaniem w ramach RDTL, [redacted] [Wykaz RDTL 2022].</p> <p>Z kolei treprostynil został zarejestrowany w populacji chorych na CTEPH będących w III i IV klasie czynnościowej. W związku z tym, populacja chorych leczonych treprostynilem jest zasadniczo bardziej obciążona w porównaniu do populacji chorych leczonych RIOCI.</p> <p>[redacted]</p> <p>W badaniu rejestracyjnym dla TRE uczestniczyli również tacy chorzy. [redacted]</p> <p>W 2020 roku podczas wykładu pt. „Farmakologiczne leczenie CTEPH - cenne uzupełnienie czy podstawowa metoda?” zaprezentowanego podczas IV konferencji „Interwencje w Krążeniu Płucnym” wskazano, że leczenie farmakologiczne CTEPH powinno stanowić terapię podstawową przede wszystkim u chorych nieoperacyjnych oraz w przypadku nawracającego nadciśnienia płucnego lub nieskutecznego zabiegu PEA/BPA. Leki, które są zalecane u tych chorych obejmują przede wszystkim riocyguat, ale także m.in. treprostynil [Araškiewicz 2020].</p> <p>[redacted]</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe dane uznano, iż refundowanym komparatorem dla treprostynilu będzie wyłącznie riocyguat. Jego charakterystykę przedstawiono w poniższym rozdziale, Charakterystyki dla interwencji, które w ramach wyboru komparatorów nie zostały uznane za technologie alternatywne dla treprostynilu, tj. BPA, przeszczepienia płuc oraz leków zarejestrowanych w PAH i stosowanych w leczeniu CTEPH poza wskazaniem, przedstawiono w załączniku.</p>	<p><b>Wybór niezasadny</b> (technologia medyczna niefinansowana w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów zdefiniowanej poprzez zapisy UPL)</p> <p>Należy mieć na uwadze komentarz umieszczony pod tabelą.</p>

#### Komentarz analityków Agencji odnośnie wyboru komparatora

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ refundowaną technologią opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

W opinii Agencji riocyguat nie jest obecnie refundowany/stosowany w ramach programu lekowego B.74 w poniższych subpopulacjach pacjentów i nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opinii Agencji obecnie u pacjentów z populacji docelowej zgodnie z wytycznymi klinicznymi refundowane są: BPA (należałoby uznać za refundowaną technologię opcjonalną zgodnie z pracą Kopeć 2021) oraz przeszczepienie płuc. W ramach analizy dodatkowej dopuszczalne byłoby uwzględnienie jako technologii opcjonalnej riocyguatu stosowanego poza wskazaniami refundacyjnymi (co wymagałoby innego podejścia do szacowania kosztów niż zastosowane w analizach Wnioskodawcy) oraz leków stosowanych off-label, które standardowo wykorzystywane są w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Leku Trepulmix (treprostynil) nie porównano z wyżej wymienionymi technologiami medycznymi.

W ramach prac nad AWA wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, która nie spełniała kryteria dot. konfliktów interesów i tym samym nie została uwzględniona w niniejszym opracowaniu.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trepulmix (treprostynil, TRE), analogu prostacykliny, stosowanego u dorosłych w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych jakie przyjął Wnioskodawca w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli;</li> <li>przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>);</li> <li>klasa czynnościowa III lub IV wg WHO:               <ul style="list-style-type: none"> <li>z nieoperowalnym CTEPH;</li> <li>z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; w celu poprawy wydolności wysiłkowej</li> </ul> </li> </ul> <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodne z kryteriami włączenia, np. dzieci.	<p>Populację zdefiniowano zgodnie z zapisami ChPL Trepulmix</p> <p>Określona w ten sposób populacja jest szersza od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL</p>
Interwencja	<p>Treprostynil w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Trepulmix podawany w infuzji podskórnej za pomocą pompy infuzyjnej.</p> <p><u>Komentarz:</u> włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania treprostynilu w monoterapii, jak i takie, które dotyczą stosowania analizowanej interwencji w skojarzeniu z riocyguatem.</p>	Inne niż wymieniona.	<p>W ChPL Trepulmix nie odniesiono się do stosowania TRE w skojarzeniu z RIOC.</p> <p>Natomiast w wytycznych ESC/ERS 2022 wskazano, że u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC (riocyguat)/PDE5i, ERA lub pozajelitowych analogów prostacykliny (treprostynil) [IIb, C].</p>
Komparator	<p>Riocyguat w postaci tabletek doustnych w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Adempas.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	Niezgodne z założonymi.	<p>W konsekwencji błędnego w opinii Agencji podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator.</p> <p>Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.</p>
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wynik testu 6-minutowego chodu;</li> <li>zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA;</li> <li>zmiana stanu klinicznego chorego;</li> <li>zmiana nasilenia duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem w skali Borga;</li> <li>ocena jakości życia;</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.	<p>Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty.</p> <p>Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B ;</li> <li>ocena parametrów hemodynamicznych;</li> <li>ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);</li> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);</li> <li>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);</li> <li>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe;</li> <li>Publ kacje inne niż opubl kowane w pełnym tekście;</li> <li>Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.</li> </ul>	Bez uwag.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publ kacje pełnotekstowe;</li> <li>Publ kacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>	Brak kryteriów wykluczenia.	Bez uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych w ramach porównania z RIOCI przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Korzystano także z rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) w celu odnalezienia badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla treprostynilu w leczeniu chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Dodatkowo przeszukano strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, WHO, ADDReports). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 21.06.2021 r.

Z powodu braku zidentyfikowania badań klinicznych, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności i bezpieczeństwa TRE względem RIOCI w oparciu o badanie bezpośrednie, przeprowadzono drugi etap przeglądu systematycznego. W kolejnym etapie przeglądu systematycznego wykonanego przez Wnioskodawcę przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 17.05.2021 r.

W ramach wyszukiwania dodatkowego przeszukano stronę internetową: FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports i stronę internetową WHO UMC.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależne pracujące osoby, a w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka lub w drodze konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 25.07.2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.



### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono; jeden przegląd systematyczny (**Chen 2021**); jedno randomizowane badanie kliniczne **Sadushi-Kolici 2019 (badanie CTREPH)**, w którym porównano stosowanie TRE w wysokiej dawce z TRE w niskiej dawce (odpowiadającej placebo); dwa badania, na potrzeby porównania pośredniego w których przedstawiono wyniki porównania RIOC vs PLC (**CHEST-1 i CHEST-2**) oraz trzy badania o niższej jakości: **Sadushi-Kolici 2012** (kohortowe, obserwacyjne, jednoośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną); **Skoro-Sajer 2007** (badanie obserwacyjne, kohortowe, z historyczną grupą kontrolną) i **Lang 2006** (Retrospektywne, jednoramienne, otwarte).

W ramach AWA przedstawiono wyniki badania CTREPH, porównania pośredniego TRE vs RIOC Wnioskodawcy oraz dodatkowo badania Skoro-Sajer 2007, pomocniczego badania uwzględnionego w EPAR Trepulmix, do którego włączono pacjentów z CTEPH.

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

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Sadushi-Kolici 2019</b> Badanie CTREPH NCT01416636 <u>Źródło finansowania:</u> SciPharm Sàrl	<p><b>Typ badania:</b> równoległe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z podwójnie zaślepioną próbą u pacjentów z ciężkim nieoperacyjnym CTEPH.</p> <p>Liczba ośrodków: 6 ośrodków w Europie, w tym 2 w Polsce.</p> <p><b>Randomizacja:</b> przeprowadzono randomizację blokową, o losowej długości bloków przy użyciu RANCODE Ver. 3.6. Pakiety leków ponumerowano kolejno, a nowi pacjenci zostali losowo przydzieleni przez przypisanie pacjentowi najniższej dostępnej liczby badanego leku. Różnice dawek w dwóch grupach (niska i wysoka dawka) opierały się na różnych stężeniach treprostynilu w odpowiednich fiolkach. Fiolki dla pacjentów w grupie małej dawki zawierały roztwór o stężeniu tylko 1 mg/ml soli sodowej treprostynilu, podczas gdy stężenia leku w grupie wysokich dawek były stale zwiększane przez pierwsze 12 tygodni (okres I – 1 mg/ml; Okres II – 2,5 mg/ml; Okres III – 5 mg/ml; Okres IV-VIII – 10 mg/ml).</p> <p><b>Zaślepienie:</b> zastosowano podwójne zaślepienie.</p> <p><b>Interwencja:</b>  <u>(wysoka dawka treprostynilu sodu podawana w sposób ciągły za pomocą podskórnej pompy infuzyjnej):</u> Dawka zostanie zwiększona do przybliżonej dawki docelowej 30 ng/kg/min po pierwszych 12 tygodniach i pozostanie stabilna przez kolejne 12 tygodni.</p> <p><b>Komparator:</b>  <u>(niska dawka treprostynilu sodu podawana w sposób ciągły za pomocą podskórnej pompy infuzyjnej):</u>            Dawka zostanie zwiększona do przybliżonej dawki docelowej 3 ng/kg/min po pierwszych 12 tygodniach i pozostanie stabilna przez kolejne 12 tygodni. Ze względu na wcześniej zdefiniowany harmonogram ustawiania szybkości infuzji, dawka tymczasowa do 6 ng/kg/min może być osiągnięta przez kilka dni pod koniec faz 1, 2 i 3.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• dowolne pochodzenie etniczne;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym muszą być po sterylizacji chirurgicznej lub po menopauzie (brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy) lub stosować akceptowalną formę antykoncepcji;</li> <li>• aktualna diagnoza CTEPH, zgodnie z następującymi kryteriami:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wyn k badania scyntygrafii perfuzyjnej i angiografii płucnej i/lub wielorządowej TK nie starsze niż 6 miesięcy zgodne z rozpoznaniem CTEPH; w przypadku nawrotu PH po PEA, wyniki badań sprzed operacji są dopuszczalne, jeśli podczas PEA pobrano typową próbkę uzasadniającą rozpoznanie CTEPH;</li> <li>○ cewnikowanie prawego serca, nie starsze niż 6 miesięcy, zgodne z rozpoznaniem CTEPH, ale konkretnie z PAPm <math>&gt; 25</math> mm Hg i PVR <math>&gt; 300</math> dyn.cm<sup>-5</sup>;</li> <li>○ co najmniej trzy miesiące skutecznej terapii przeciwzakrzepowej (bez poprawy / w celu wykluczenia podostrej zatorowości płucnej)'</li> </ul> </li> <li>• CTEPH sklasyfikowane jako ciężkie, zgodnie z następującymi kryteriami:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ osiągnięta odległość w teście 6MWT od 150 do 400 metrów;</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana dystansu 6MWT po 24 tygodniach</li> </ul> <p><b>Drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie stanu klinicznego zdefiniowane jako zmniejszenie dystansu 6MWT o ponad 20% od wartości wyjściowej z powodu CTEPH, zmniejszenie klasy czynnościowej NYHA, hospitalizacja z koniecznością dodatkowego leczenia specyficznego dla PH i/lub zgon z powodu pogorszenia CTEPH;</li> <li>• zmiana 6MWT po 12 tygodniach;</li> <li>• zmiana maksymalnego wyniku w ocenie duszności wg. skali Borga, tętna i saturacji tlenem podczas 6MWT;</li> <li>• zmiana klasy funkcjonalnej WHO/NYHA;</li> <li>• zmiana w jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza MINNESOTA QOL;</li> <li>• bezpieczeństwo: występowanie AEs, SAEs oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia.</li> </ul> <p>Dodatkowe:            -Stężenie BNP            -Parametry hemodynamiczne.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Zależy to od dokładnej wagi pacjenta i jest spowodowane ograniczoną możliwością ustawienia szybkości infuzji przez pompę infuzyjną.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> zaplanowano 24-tygodniowy czas trwania badania. W ciągu 24 tygodni zaplanowano 5 wizyt w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz monitorowania bezpieczeństwa:</p> <p>Wizyta 1/Przesiew – Dzień (-14) - 1 Wizyta 2 / Randomizacja – Dzień 1 Wizyta 3 – Dzień 42 Wizyta 4 – Dzień 84* Wizyta 5 – Dzień 126 Wizyta 6 – Dzień 168</p> <p><b>Hipoteza:</b> <u>Analiza skuteczności:</u> <i>Superiority</i></p> <p>Jednostronna hipoteza zerowa dotycząca pierwszorzędowego punktu końcowego: hipoteza zerowa została zdefiniowana jako zmiana wartości w teście 6-minutowego chodu w stosunku do wartości początkowej po 24 tygodniach u pacjentów otrzymujących podskórnie dużą dawkę treprostynilu, która była mniejsza lub równa zmianie względem wartości wyjściowej w teście 6-minutowego chodu u pacjentów otrzymujących podskórnie małą dawkę treprostynil.</p> <p>Hipoteza alternatywna: różnica w średnim 6MWD wynoszącym 50m (rozmiar efektu 0,6) przy mocy 80% (przy zastosowaniu dwustronnego testu t przy dwustronnym poziomie istotności 0,05).</p> <p>Testowanie hipotez przeprowadzono tylko dla pierwszorzędowego punktu końcowego, aby uniknąć procedury wielokrotnego testowania hipotez (ang. multiplicity testing). Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności zostały przedstawione tylko dla danych zbiorczych w populacji ITT przy użyciu metod opisowych. Dalsze testy statystyczne i obliczenia wartości p dla drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych skuteczności zostały wykonane wyłącznie w celu badań eksploracyjnych (ang. exploratory research).</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <p>Brak formalnego testowania hipotez między grupami pod kątem zmiennych bezpieczeństwa, wartości P zostaną obliczone i przedstawione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ III lub IV klasa w skali WHO/NYHA;</li> <li>● przeciwwskazania do zabiegu PEA (pacjent zdefiniowany jako nieoperacyjny) z co najmniej jednego z następujących powodów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ skrzep jest niedostępny;</li> <li>○ rozbieżność między nasileniem PH a zmianą morfologiczną;</li> <li>○ pacjent nie jest dobrym kandydatem do zabiegu chirurgicznego z innych powodów: PVR &gt; 1500 dyn.s.cm<sup>-5</sup>, wiek, współwystępowanie, brak funkcjonalnego miąższu płuc;</li> <li>○ nieudana PEA w przeszłości z resztkowym/nawrotowym CTEPH;</li> <li>○ brak zgody pacjenta na PEA.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● jakkolwiek postać tętniczego nadciśnienia płucnego lub jakkolwiek choroba, o której wiadomo, że powoduje PAH (Grupa I WHO);</li> <li>● całkowita pojemność płuc (TLC) &lt; 70% przewidywanej lub natężona objętość wydechu/natężona pojemność (FEV1/FVC) &lt; 50%;</li> <li>● pacjent, któremu podawano prostanoidy w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym lub zaplanowano otrzymanie prostanoidów w trakcie badania;</li> <li>● pacjent z nowym typem przewlekłej terapii (inna kategoria leków rozszerzających naczynia lub diuretyki) z powodu PAH dodanej w ciągu ostatniego miesiąca, z wyjątkiem antykoagulantów;</li> <li>● zwiększone ryzyko krwotoku lub udaru mózgu lub poważny incydent sercowo-naczyniowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy.</li> <li>● pacjent, który otrzymał jakikolwiek lek eksperymentalny w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową badania lub zaplanowano otrzymanie innego leku eksperymentalnego w trakcie tego badania;</li> <li>● znana nietolerancja na jakikolwiek lek istotny dla badania, szczególnie</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>na treprostynil sodu lub prostanoidy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakakolwiek choroba mięśniowo-szkieletowa lub inna choroba ograniczająca poruszanie się;</li> <li>• inna choroba sercowo-naczyniowa, wątroby, nerek, hematologiczna, żołądkowo-jelitowa, immunologiczna, endokrynną, metaboliczną lub ośrodkowego układu nerwowego, która w opinii badacza może niekorzystnie wpływać na bezpieczeństwo pacjenta i/lub skuteczność badanego leku lub ograniczyć żywotność pacjenta;</li> <li>• kobieta, która rozważa ciążę lub jest w ciąży i/lub karmi piersią;</li> <li>• osoba będąca na oddziale psychiatrycznym, w więzieniu lub podejrzana o brak możliwości wyrażenia zgody na dobrowolny udział w badaniu.</li> </ul> <p>Do badania włączono łącznie 105 pacjentów, z czego 53 przyjmowało TRE w wysokiej dawce, a 52 przyjmowało TRE w niskiej dawce.</p> <p>Po 24 tygodniach badania 45 pacjentów z grupy interwencji i 46 pacjentów z grupy komparatora ukończyło badanie. (szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do badania przedstawiono w tabeli poniżej)</p>	
<p><b>Skoro-Sajer 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> współfinansowane przez Österreichischer Selbsthilfeverein Lungenhochdruck</p>	<p><b>Typ badania:</b> jednoośrodkowe, otwarte, niekontrolowane, obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe.</p> <p><b>Interwencja:</b> treprostynil podawany podskórnie.</p> <p>Dawka początkowa wynosiła 2 ng/kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>, a kolejne zwiększane były przez 12 tygodni do maksymalnej dawki o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dawkę dostosowywano od momentu rozpoczęcia badania co trzy miesiące w zależności od objawów nadciśnienia płucnego. Średnia dawka TRE w ciągu 6 miesięcy wynosiła 21 ± 5 ng/kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> (zakres: 11-30 ng/kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>). W okresie 12 miesięcy średnia dawka treprostynilu wynosiła 28 ± 10 ng/kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> (zakres: 12,5-42 ng/kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>). Pacjenci zostali poinstruowani w kwestii obsługi pompy mikroinfuzyjnej (MiniMed, Sylmar, CA, USA, lub Disetronic, Roche, France). Miejsce wkłucia zmieniano co 26 ± 8 dni.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> wszyscy chorzy stosowali stabilną terapię konwencjonalną lub terapia została zoptymalizowana co najmniej jeden miesiąc przed rekrutacją. Terapia konwencjonalna obejmowała doustne środki antykoagulacyjne (przy INR równym 2 lub 3), diuretyki, wspomaganie</p>	<p>Pacjenci z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym w obecności nieprawidłowej wentylacji lub skanu perfuzji z co najmniej 1 odcinkowym lub większym niedopasowanym defektem perfuzji, nieprawidłową angiografią płuc (z typowymi wynkami dla CTEPH) i co najmniej 3 miesięczną skuteczną antykoagulacją przed włączeniem do badania.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieoperacyjne CTEPH (choroba dystalna lub przetrwałe/nawracające nadciśnienie płucne po przejściu zabiegu PEA oraz występowanie istotnych przeciwwskazań do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego);</li> <li>• III lub IV klasa czynnościowa wg WHO/NYHA;</li> <li>• dystans 380 m w 6MWT;</li> <li>• co najmniej 1 hospitalizacja z powodu prawokomorowej niewydolności serca w ciągu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite;</li> <li>• dystans przebyty w teście 6MWT;</li> <li>• zmiana klasy czynnościowej wg WHO;</li> <li>• stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu;</li> <li>• parametry hemodynamiczne;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Klasa czynnościowa, 6MWT i stężenie BNP w osoczu były oceniane co trzy miesiące.</p> <p>Wyniki dla porównania względem grupy kontrolnej zaprezentowano wyłącznie w odniesieniu do analizy przeżycia całkowitego. Pozostałe wyniki przedstawiono w postaci uzyskanego w zdefiniowanym okresie obserwacji efektu zdrowotnego lub w postaci</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>tlenem i leczenie napastrnicą. Terapia nie uległa zmianie w okresie obserwacji i była jedyną stosowaną przez historyczną grupę kontrolną.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 ± 18 miesięcy (zakres: 6–72 miesięcy).</p> <p><b>Hipoteza:</b> nie dotyczy.</p>	<p>6 miesięcy przed włączeniem do badania, ale nie w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (PAPm) &gt; 25 mm Hg;</li> <li>• opór płucny naczyniowy (PVR) &gt; 500 dyn×sek×cm<sup>-5</sup> przy ciśnieniu zaklinowania w kapilarach płucnych &lt; 15 mm Hg.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śródmiąższowa choroba płuc z całkowitą pojemnością płuc &lt; 60% wartości należnej;</li> <li>• stosunek nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej do nasilonej pojemności życiowej (FEV1/FVC) &lt; 50%;</li> <li>• choroba psychiczna;</li> <li>• niezdolność obsługi pompy do podskórnego podawania leku;</li> <li>• obecność zastawkowej choroby serca, zaciskającego zapalenia osierdzia, niewydolności lewej komory serca, dysfunkcji nerek (kreatynina &gt; 2,5 mg/dl) bądź niekontrolowanych bezdechów sennych.</li> </ul> <p>Do badania włączono 25 pacjentów (zrekrutowanych od 15 września 1999 r. do 15 września 2005 r.)</p> <p>Do analiz porównawczych wykorzystano historyczną grupę 31 pacjentów (zdiagnozowanych pomiędzy wrześniem 1994 r. a wrześniem 1999 r., nieleczonych lekami celowanymi na nadciśnienie płucne) z nieoperacyjnym CTEPH, dobranych pod względem stopnia zaawansowania choroby.</p> <p>Po 24 miesiącach obserwacji z badania utracono 6 (24%) z 25 chorych: 5 (20%) z powodu zgonu, 1 (4%) z powodu zakończonego powodzeniem przeszczepienia płuc (chory przez 7 miesięcy stosował terapię TRE).</p>	<p>zmiany wyniku względem wartości początkowych.</p>

Skróty: 6MWT - test 6-minutowego chodu (ang. 6 minute walk test); AEs - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type brain natriuretic peptide); CTEPH - przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension); FEV1 - nasiloną pierwszosekundową objętość wydechową (ang. forced expiratory volume in one second); FVC - czyli nasiloną pojemność życiową (ang. forced vital capacity); INR – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalized Ratio); NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Heart Association); PAH - tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension); PAPm - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PEA - endarterektomia płucna (ang. pulmonary endarterectomy); PH - nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension); PVR - pomiar tempa przepływu moczku przez cewkę podczas mikcji; SAEs – poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); TLC - całkowita pojemność płuc (ang. total lung capacity); TRE – treprostynil.

Tabela 13. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu CTREPH [Sadushi-Kolici 2019]

	High-dose subcutaneous treprostynil (n=53)	Low-dose subcutaneous treprostynil (n=52)	Total (n=105)
Age (years)	68 (11-2)	61 (14-6)	64 (13-4)
Distribution (years)			
≥60	40 (75%)	32 (62%)	72 (69%)
<60	13 (25%)	20 (38%)	33 (31%)
Sex			
Female	19 (36%)	30 (58%)	49 (47%)
Male	34 (64%)	22 (42%)	56 (53%)
Weight (kg)	76.9 (15)	80.4 (17)	78.7 (16)
Medical history			
Pulmonary embolism	29 (55%)	27 (52%)	56 (53%)
Deep venous thrombosis	15 (28%)	10 (19%)	25 (24%)
Pulmonary endarterectomy	3 (6%)	5 (10%)	8 (8%)
Concomitant medications			
Anticoagulation	52 (98%)	52 (100%)	104 (99%)
Sildenafil	6 (11%)	8 (15%)	14 (13%)
Bosentan	6 (11%)	5 (10%)	11 (10%)
Riociguat	2 (4%)	2 (4%)	4 (4%)
Bosentan, sildenafil in combination	0 (0%)	2 (4%)	2 (2%)
Riociguat, macitentan in combination	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)
WHO functional class			
II	3 (6%)	3 (6%)	6 (6%)
III	47 (89%)	44 (85%)	91 (86%)
IV	3 (6%)	5 (10%)	8 (8%)
6-min walk distance (m)	307.7 (68-8)	299.13 (85-7)	303.4 (77-4)
Borg Dyspnoea Score	4.8 (2-1)	5.2 (2-3)	5.0 (2-2)
N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pg/mL)	2301 (2624-4)	2040.3 (1650-6)	2169.3 (2180-1)
Haemodynamics			
Heart rate (beats/min)	77.7 (12-9)	79.8 (9-8)	78.8 (11-5)
Blood pressure systolic (mm Hg)	123.9 (16-6)	120.9 (16-8)	122.4 (16-7)
Mean right atrial pressure (mm Hg)	9.7 (6-0)	10.3 (5-6)	10 (5-8)
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	49.9 (12-4)	49.8 (10-8)	49.9 (11-6)
Cardiac output (L/min)	4.3 (1-3)	4.4 (1-4)	4.3 (1-3)
Cardiac index (L/min per m <sup>2</sup> )	2.3 (0-7)	2.3 (0-6)	2.3 (0-7)
Pulmonary vascular resistance (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	845.1 (385-5)	809.0 (296-7)	827.2 (343-2)

Data are mean (SD) or n (%). The Borg Dyspnoea Score ranges from 0 to 10, with 0 representing no dyspnoea and 10 maximal dyspnoea.

**Table 1: Baseline clinical characteristics and haemodynamics**

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

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanych badań klinicznych (Sadushi-Kolici 2019, CHEST-1) włączonych do analizy klinicznej zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane Handbook.

Wnioskodawca wskazuje, że w związku z zastosowaniem w powyższych badaniach zaślepienia, opisu utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz raportowaniem jest niskie. Jednocześnie jako niskie oceniono ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz ryzyko związane z oceną punktów końcowych. Wnioskodawca nie odnalazł innych źródeł błędów.

Zweryfikowane przez analityków Agencji wyniki oceny jakości badań dokonanych przez Wnioskodawcę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT według Cochrane Handbook (opracowanie własne na podstawie AKL Wnioskodawcy)

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	CTREPH (Sadushi-Kolici 2019)		CHEST-1 (Ghofrani 2013)	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup: wysokiej dawki podskórnego treprostynilu (dawka docelowa około 30 ng/kg na minutę w 12. tygodniu) lub niskiej dawki podskórnego treprostynilu (docelowa dawka około 3 ng/kg na minutę w 12. tygodniu).	Niskie ryzyko błędu	Po zakończeniu fazy leczenia wstępnego chorych przydzielono losowo w stosunku 1:2 do grupy otrzymującej placebo lub riocyguat.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Schemat randomizacji blokowej przeprowadzono przy użyciu oprogramowania RANCODE wersja. 3.6.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy zostali przydzieleni do placebo lub riocyguatu, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych i wygenerowanego komputerowo kodu losowego dostarczonego przez Bayer Randomization Management.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy; ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Po losowym przydzieleniu chorzy, którzy zostali zamaskowani, otrzymywali badany lek w kolejności rosnącej. Pakiety leków ponumerowano kolejno, a nowi chorzy zostali losowo przydzieleni przez przypisanie najniższej dostępnej liczby zamaskowanego leku badanego.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy, sponsorów oraz personelu badawczego. PLC podawano w postaci w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki RIOC (zarówno lek, jak i opakowanie)	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania; ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Po losowym przydzieleniu chorzy, którzy zostali zamaskowani, otrzymywali badany lek w kolejności rosnącej. Pakiety leków ponumerowano kolejno, a nowi chorzy zostali losowo przydzieleni przez przypisanie najniższej dostępnej liczby zamaskowanego leku badanego.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. W badaniu zastosowano zaślepienie względem chorych, badaczy, sponsorów oraz personelu badawczego. PLC podawano w postaci w postaci identycznej jak odpowiadające im dawki RIOC (zarówno lek, jak i opakowanie)	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie); ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i> )				
Wybiórcze raportowanie	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i> )				
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu	Brak	Niskie ryzyko błędu

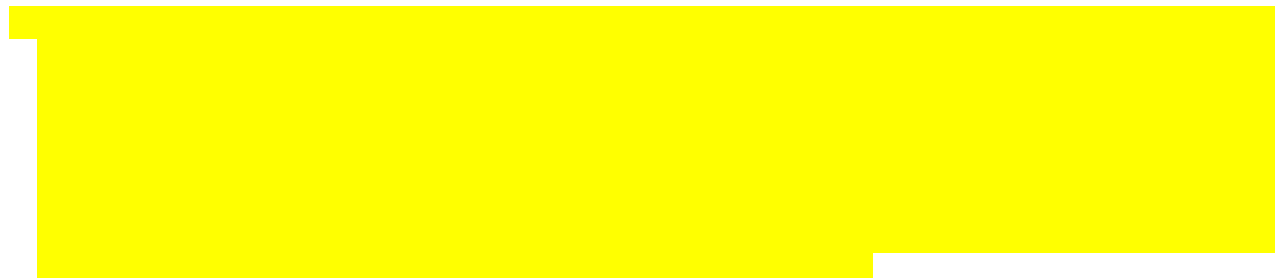
Opracowanie wtórne włączone do przeglądu systematycznego oceniano pod kątem spełniania kryteriów Cook oraz dodatkowo jego jakość oceniano na podstawie skali AMSTAR II (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Uwzględniony przez Wnioskodawcę przegląd systematyczny oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook i uzyskał on ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości. Agencja przeprowadziła weryfikację oceny dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Istotnie ograniczone możliwości porównania TRE względem RIOC wynikające z populacji, w której zarejestrowane są poszczególne leki (III i IV klasa czynnościowa vs II i III klasa czynnościowa) – brak badań klinicznych, w których uczestniczyłaby w pełni homogeniczna populacja chorych”;
- „W badaniu CTREPH zastosowano metodę imputacji najgorszego wyniku polegając na wstawieniu wartości 0 w przypadku braku danych dla 6MWD, nawet jeśli w trakcie trwania badania nie zaobserwowano u chorego całkowitej niezdolności do przejścia testu. Metoda ta może wprowadzać znaczące różnice w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, które nie odpowiadają obserwowanym, faktycznym wynikom obserwowanym u chorego, jak również prowadzi do błędów polegającego na uzyskaniu nieprawidłowego rozkładu danych. Mimo zastosowania tego podejścia, wyniki ANCOVA wykazały znamiennej statystycznie różnicę ( $p=0,037$ )”;
- w badaniu Skoro-Sajer 2007:
  - „zmianę danych hemodynamicznych przedstawiono jedynie dla 19 chorych (zamiast dla 25 chorych) z powodu 5 zgonów i jednego przeszczepu przed zakończeniem 12-miesięcznego leczenia. Może to wpłynąć na zwiększenie ryzyka błędu systematycznego związanego z informacją o zmianach wartości hemodynamicznych (ang. *information bias*) przedstawionych w publikacji”;
  - „autorzy wskazali, że ograniczenie analizy stanowiła niewielka liczba chorych włączonych do badania oraz metodyka badania (badanie niekontrolowane). Ponadto analizowane badanie zostało zaprojektowane jako otwarte, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego”;
  - „nie przedstawiono danych dla grupy kontrolnej w przypadku większości punktów końcowych, w związku z czym nie ma możliwości wykonania samodzielnego porównania między grupami”;
  - „wyniki chorych stosujących TRE porównano z wynikami dopasowanej pod względem ciężkości choroby przez ocenę hemodynamiczną, klasę funkcjonalną WHO i wynik 6MWD historycznej grupy kontrolnej, którą stanowili chorzy z nieoperacyjnym CTEPH, którzy nie otrzymali terapii rozszerzającej naczynia krwionośne (grupa obejmuje chorych z rozpoznaniem CTEPH w latach 1994-1999”;
- W badaniu CHEST-1:
  - „uczestniczyli również chorzy niespełniający kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego – część chorych (<5%) z I klasą czynnościową wg WHO.”;
- „W badaniu CTREPH populacja chorych na CTEPH jest niewielka (grupa badana TRE s.c. w wysokiej dawce: N=53; grupa kontrolna TRE s.c. w niskiej dawce: N=53), co wynika z charakteru samej choroby (choroba rzadka). Dodatkowo, trwająca 24 tygodnie faza leczenia była zbyt krótka, aby ocenić długoterminowe bezpieczeństwo. W związku z tym odwołano się do opublikowanych badań Skoro-Sajer 2007 oraz Lang 2006. Choć były to badania otwarte bez grupy kontrolnej, profil bezpieczeństwa opublikowanych badań był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu CTREPH.”;
- „Dla terapii skojarzonej dostępne były dane wyłącznie niskiej jakości, dlatego dokonano ich uzupełnienia. Na podstawie tych danych wykazano, że dodanie TRE do monoterapii jest korzystne.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Dostępne dane pochodzące z badań pierwotnych najwyższej jakości obejmują jedno badanie RCT o stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów i okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. Należy zaznaczyć, że preparat Trepulmix posiada status leku sierocznego i jest stosowany w chorobie rzadkiej. Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił najlepsze dostępne dane.



- Dodatkowo można wskazać, że odsetek pacjentów w klasie czynnościowej IV również był niewielki (łącznie w badaniu 8 pacjentów (8%), z czego 3 zostało przypisanych do grupy leczonych TRE w wysokiej dawce).
- Badanie CTREPH nie odnosi się do roli BPA, która obecnie, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, stanowi jeden z filarów leczenia pacjentów z CTEPH w ramach terapii multimodalnej. W momencie rozpoczęcia badania, BPA nie stanowiło powszechnej praktyki klinicznej.
- Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badania CTREPH wskazuje na nierównomierny rozkład między grupami pod względem wieku pacjentów oraz stosunku kobiet i mężczyzn. W dokumencie EPAR Trepulmix podano, że obserwowane różnice były istotne statystycznie. Dla pozostałych parametrów nie odnotowano istotności statystycznej<sup>2</sup>.
- Biorąc pod uwagę, że terapia za pomocą TRE jest terapią przewlekłą, ograniczeniem włączonego randomizowanego badania CTREPH jest stosunkowo krótki okres obserwacji tj. 24 tyg. (okres fazy zaślepionej).
- Testowanie hipotez przeprowadzono tylko dla pierwszorzędowego punktu końcowego, aby uniknąć procedury wielokrotnego testowania hipotez (ang. multiplicity testing). Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności zostały przedstawione tylko dla danych zbiorczych w populacji ITT przy użyciu metod opisowych. Dalsze testy statystyczne i obliczenia wartości p dla drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych skuteczności zostały wykonane wyłącznie w celu badań eksploracyjnych (ang. exploratory research).

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**

Wnioskodawca wskazuje, iż:

- Porównanie pośrednie TRE względem RIOC jest relatywnie niskiej jakości ze względu na zidentyfikowane obszary rozbieżności, niemniej dostępne aktualnie dowody uniemożliwiły przeprowadzenie tego porównania w inny sposób.”
- „Badania różniły się między sobą okresem obserwacji. W badaniu CTREPH okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Z kolei w badaniu CHEST-1 obejmował 16-tygodniowy okres trwania terapii oraz 30-dniowy okres obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa, a w badaniu CHEST-2 83-tygodniowy okres trwania

<sup>2</sup>„Demographics and baseline values. Statistical comparisons of high dose vs. low dose were significant for gender (p= 0.025, Chi-square test) and age (P= 0.003, Mann-Whitney U test), other comparisons were not significant (p > 0.05)” [EPAR Trepulmix]



terapii oraz 30-dniowy okres obserwacji w ramach oceny bezpieczeństwa. Należy wskazać, iż wyniki skuteczności w badaniu CHEST-2 zostały zaprezentowane w czasie łącznie 28 tygodni, co stanowi łącznie okres 16 tygodni z badania CHEST-1 i 12 tygodni z badania CHEST-2. Oznacza to, że potencjalnie wyniki uzyskane w czasie 24 tygodni z badania CTREPH mogłyby zostać porównane z tymi, które uzyskano w czasie 28 tygodni w badaniach CHEST-1/CHEST-2.”;

- Badania CTREPH i CHEST-1 prowadzono odpowiednio w 6 i 89 ośrodkach, populacja włączona do badania CTREPH była tym samym mniej liczna niż w badaniu CHEST-1. W badaniu CTREPH ponad połowę chorych stanowili mężczyźni, natomiast w badaniu CHEST-1 stanowili oni 34% populacji ogólnej. Chorzy w grupie badanej stosujący TER s.c. w wysokiej dawce byli starsi (średni wiek 68 lat) od chorych leczonych RIOC p.o. (średni wiek 59 lat). Średni wiek grupy kontrolnej wynosił 61 lat u chorych leczonych TRE s.c. w niskiej dawce i 59 lat u chorych otrzymujących PLC. Ponadto nasilenie choroby wg klasyfikacji WHO/NYHA było większe u chorych włączonych do badania CTREPH – włączano chorych z klasyfikacją do III albo IV klasy czynnościowej (stanowili oni odpowiednio 88,7% i 5,7% w grupie badanej oraz odpowiednio 84,6% i 9,6% w grupie kontrolnej). Ostatecznie w każdej z grup znajdowało się również ok.6% chorych w klasie II. Do badania CHEST-1 włączano chorych niezależnie od klasy czynnościowej, przy czym najliczniejszą grupę stanowili chorzy z II i III klasą (odpowiednio 31,8% i 61,9% w grupie badanej i odpowiednio 28,4% i 68,2% w grupie kontrolnej). W badaniu uczestniczyli również chorzy z klasą IV, którzy w grupie RIOC stanowili ok. 5% chorych. Ze względu na większe nasilenie choroby, również średni dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu był krótszy w badaniu CTREPH (307,7 m w grupie badanej i 299,13 m w grupie kontrolnej) w porównaniu z dystansem w badaniu CHEST-1 (342 m w grupie badanej i 356 m w grupie kontrolnej). Dane te świadczą o relatywnie wysokim poziomie heterogeniczności, która może wpłynąć na wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych na poziomie analizy wyników poszczególnych badań a tym samym przełożyć się na wyniki porównania pośredniego (na korzyść komparatora).”;
- „W badaniu CTREPH dozwolone było jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, sildenafilu, bozentanu, riocyguatu, bozentanu w skojarzeniu z sildenafilem, riocyguatu w skojarzeniu z macytentanem (wszystkie leki przyjmowane przez chorego były odnotowywane w formularzu terapii skojarzonej), natomiast w badaniu CHEST-1 przyjmowanie antagonistów receptora endoteliny, analogów prostacykliny, sildenafilu, tadalafilu, dipirydamolu, teofiliny, donorów tlenu azotu (II) było zabronione, jednak wszyscy chorzy z krwiopluciem / krwotokiem płucnym otrzymywali leki przeciwzakrzepowe.”

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania randomizowanego CTREPH opisanego w publikacji Sadushi-Kolici 2019; wyniki porównania pośredniego (TRE vs RIOC) oraz dodatkowo badania Skoro-Sajer 2007, pomocniczego badania uwzględnionego w EPAR Trepulmix, do którego włączono pacjentów z CTEPH. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

#### **Sadushi-Kolici 2019 (RCT CTREPH): TRE wysoka dawka vs TRE niska dawka (odpowiadająca placebo)**

##### Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu

Wynik testu 6-minutowego chodu w 24 i 12 tygodniu okresu obserwacji stanowił w badaniu odpowiednio pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy.

W 24 tygodniu leczenia zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu wynosiła 45,4 m w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 3,8 m w grupie TRE (niska dawka). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Zależność ta występowała także w populacji per protocol – wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę badanej interwencji (zmiana o 60,3 m względem zmiany o 4,83 m).

W 12 tygodniu leczenia zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu wynosiła 32,7 m i 27,3 m odpowiednio w grupie kontrolnej i grupie badanej, przy czym między grupami nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie.

Stosunkowo wysoki efekt kliniczny uzyskany w grupie chorych poddanych terapii niską dawką TRE w czasie 12 tyg. oraz jego redukcja w czasie kolejnych 12 tygodni, zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów

publikacji, najprawdopodobniej stanowi przejściowy efekt rozszerzenia naczyń krwionośnych, który słabnie w czasie w związku z niską dawką leku.

Zwiększenie dystansu przebytego w teście 6MWT (podczas gdy w przypadku brakujących danych użyto metody imputacji najgorszego przeniesienia obserwacji (WOCF, ang. Worst Observation Carried Forward)) świadczy o przewadze TRE w wysokiej dawce.

**Tabela 15. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p*
			SD	N	SD	N	
<b>Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych** [m]</b>							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ogółem	24	45,4 (71,3)	53	3,8 (56,2)	52	p=0,00028
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	12	32,7 (63,5)	53	27,3 (57,3)	52	p=0,27
<b>Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych*** [m]</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	36,26 (90,91)	53	3,83 (56,21)	52	p=0,037

\* wartości wskazane przez autorów publikacji, p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxa Manna-Whitneya;

\*\* brakujące dane (dla 5 chorych w grupie wysokodawkowej i 4 chorych w grupie niskodawkowej w 24 tyg. leczenia oraz dla 4 chorych w grupie wysokodawkowej i 5 chorych w grupie niskodawkowej w 12 tyg. leczenia) zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang. last observation carried forward);

\*\*\* brakujące dane (dla 2 chorych w grupie wysokodawkowej w 24 tyg. leczenia) zostały przypisane przy użyciu metody WOCF.

W populacji per protocol marginalna średnia (ang. marginal mean) zmiana względem wartości początkowej wyniosła 59,23 m (95% CI: 41,80; 76,60) w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 5,80 m (95% CI: 10,80; 22,50) w grupie TRE (niska dawka) (efekt leczenia: 53,40 m (95% CI: 29,20; 77,60), p<0,0001), natomiast średnia zmiana wyniosła 60,3 m w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 4,83 m w grupie TRE (niska dawka) (p=0,00002) (dotyczy również populacji per protocol).

Zgodnie z analizą zbiorczą obejmującą dane zgromadzone dla 105 chorych, marginalna średnia zmiana względem wartości początkowej wyniosła 44,98 m (95% CI: 27,52; 62,45) w grupie TRE (wysoka dawka) oraz 4,29 m (95% CI: 13,34; 21,92) (efekt leczenia: 40,69 m (95% CI: 15,86; 65,53), p=0,0016). Dane te są zgodne z wynikami obliczonymi za pomocą testów nieparametrycznych przedstawionymi w powyższej tabeli.

W populacji ogólnej raportowano istotną statystycznie poprawę dystansu przebytego w teście 6MWT w 24 tyg. leczenia (zmiana o 40,7 m).

W przypadku chorych z II i IV klasą według NYHA otrzymujących TRE nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie – zmiana dystansu względem wartości początkowych wyniosła odpowiednio 48,22 m oraz 59,73 m.

Należy podkreślić, że różnicę istotną statystycznie raportowano natomiast u chorych z III klasą według NYHA, stanowiącą najliczniejszą grupę chorych w porównaniu do chorych z II i IV klasą wg NYHA. Zmiana wyniku względem wartości początkowej w tej podgrupie chorych wyniosła 37,96 m (95% CI: 11,16; 64,76).

**Tabela 16. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w podziale na klasy czynnościowe wg NYHA**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE		Wartość p
			SD* [95% CI]	N	
<b>Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w podziale na klasy czynnościowe wg NYHA względem wartości początkowych [m]</b>					
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ogółem	24	40,70 (15,86; 65,53)	105	p=0016
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	II klasa NYHA	24	48,22 (-56,19; 152,62)	6	p=0,3617
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	III klasa NYHA	24	37,96 (11,16; 64,76)	91	p=0,0060
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	IV klasa NYHA	24	59,73 (-33,83; 153,30)	8	p=0,2082

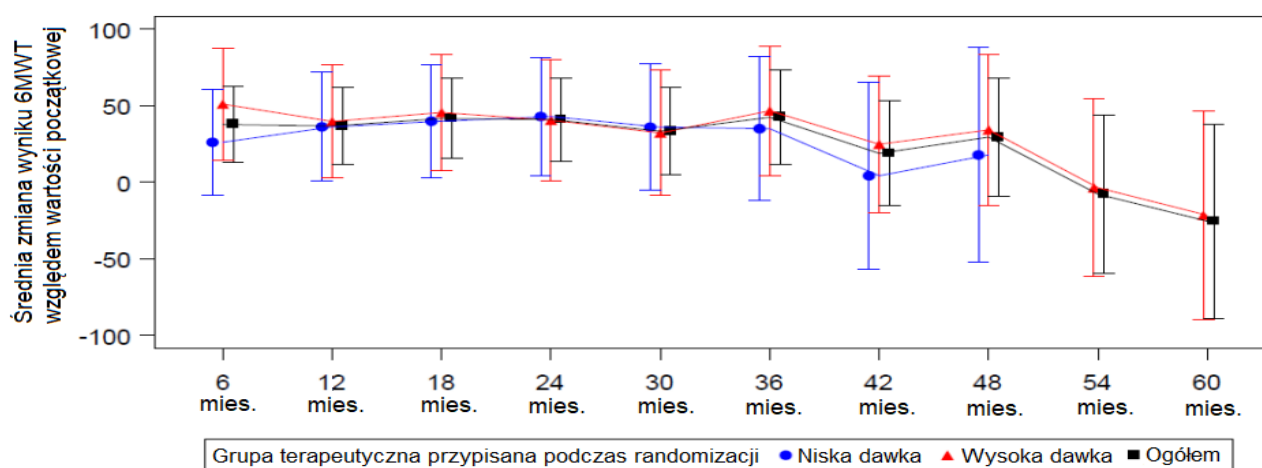
\* EMMs (ang. Estimated Marginal Means) – szacunkowa średnia marginalna.

Dowody na długookresową skuteczność treprostynilu przedstawiono na podstawie wyników kontynuacji terapii w ramach badania, w której wzięło udział 47 chorych.

Zmianę wyników 6 MWT względem wartości początkowej analizowano w okresach 6-miesięcznych w pełnej analizowanej populacji (ang. full analysis set, FAS). Należy zaznaczyć, że u wszystkich chorych włączonych do przedłużenia badania (niezależnie od przydzielonego leczenia w fazie zaślepionej) dawka dostosowywana była według uznania badacza w celu utrzymania stabilnego stanu z akceptowalnym profilem zdarzeń niepożądanych.

Istotnie statystyczną poprawę wyniku 6MWT względem wartości początkowej obserwowano dla populacji FAS przez cały okres od 6 miesięcy do 36 miesięcy ( $p < 0,0227$ )<sup>3</sup>. W dłuższym okresie obserwacji uzyskane wyniki uległy redukcji, jednak należy pamiętać, iż wraz z czasem trwania leczenia liczba ocenianych chorych była coraz mniejsza, w związku z czym możliwość wnioskowania o skuteczności TRE w najdłuższych raportowanych okresach obserwacji jest ograniczona.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 3. Średnia zmiana wysiłku 6MWT względem wartości początkowej (EMA 2020)

#### Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA w 24 tyg. leczenia stanowiła w badaniu drugorzędowy punkt końcowy. Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA, definiowana jako zmiana klasy czynnościowej na niższą, oznacza poprawę w zakresie aktywności i wydolności fizycznej.

Poprawę klasy czynnościowej wg WHO/NYHA raportowano u 27 (52,9%) i 9 (18,8%) chorych odpowiednio stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce (różnica była istotna statystycznie).

Zmiana klasy czynnościowej WHO/NYHA na wyższą (pogorszenie klasy czynnościowej) wystąpiła u 2 (3,9%) i 3 (6,3%) chorych odpowiednio z grupy badanej i kontrolnej, natomiast brak zmian względem wartości początkowej odnotowano odpowiednio u 22 (43,1%) i 36 (75%) chorych.

Tabela 17. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p*
			n (%)	N	n (%)	N	
<b>Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	27 (52,9) <sup>a</sup>	51 <sup>**</sup>	9 (18,8) <sup>b</sup>	48 <sup>***</sup>	<b>p=0,0019</b>
<b>Brak zmian w zakresie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	22 (43,1) <sup>c</sup>	51 <sup>**</sup>	36 (75,0) <sup>d</sup>	48 <sup>***</sup>	bd

<sup>3</sup> EMA 2020

Pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	2 (3,9)	51**	3 (6,3)	48***	bd

\* wartości wskazane przez autorów publikacji, p-wartość została obliczona za pomocą testu chi-kwadrat;

\*\* dla dwóch chorych z kohorty wysokodawkowej dane nie były dostępne;

\*\*\* dla czterech chorych z kohorty niskodawkowej dane nie były dostępne.

a) w badaniu wskazano 51%, przyczyna rozbieżności nie jest znana;

b) w badaniu wskazano 17%, przyczyna rozbieżności nie jest znana;

c) w badaniu wskazano 42%, przyczyna rozbieżności nie jest znana;

d) w badaniu wskazano 69%, przyczyna rozbieżności nie jest znana.

### Pogorszenie stanu klinicznego

W badaniu w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano również pogorszenie stanu klinicznego chorego. Pogorszenie stanu klinicznego definiowano jako 20% zmniejszenie dystansu przebytego w 6MWT w porównaniu do wartości początkowej, pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO lub NYHA, przebyte hospitalizacji z powodu CTEPH (zastosowanie specjalistycznego leczenia) oraz zgon z powodu nasilenia objawów CTEPH.

W grupie chorych stosujących TRE w wysokiej dawce pogorszenie stanu klinicznego wystąpiło u 13,2% chorych, natomiast w grupie chorych zrandomizowanych do grupy TRE w niskiej dawce – u 23,1% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku wszystkich analizowanych przyczyn pogorszenia stanu klinicznego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 18. Pogorszenie stanu klinicznego**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p*
			n (%)	N	n (%)	N	
<b>Pogorszenie stanu klinicznego (ogółem)</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	7 (13,2)	53	12 (23,1)	52	p=0,214
<b>Pogorszenie stanu klinicznego (zmniejszenie dystansu przebytego w 6MWT o co najmniej 20%)</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	2 (3,8)	53	7 (13,5)	52	p=0,0839
<b>Pogorszenie stanu klinicznego (pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO)</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	2 (3,8)	53	4 (7,7)	52	p=0,4237
<b>Pogorszenie stanu klinicznego (hospitalizacja z powodu CTEPH**)</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	4 (7,5)	53	6 (11,5)	52	p=0,5260
<b>Pogorszenie stanu klinicznego (zgony)</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	2 (3,8)	53	0 (0,0)	52	p=0,4952

\* wartości wskazane przez autorów publikacji, p-wartość została obliczona za pomocą testu Fishera;

\*\* chorzy hospitalizowani z powodu CTEPH wymagający zastosowania leczenia specyficznego dla nadciśnienia płucnego (PH); w przypadku żadnego chorego nie odnotowano konieczności zastosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne, u wszystkich chorych stosowano leki moczopędne.

### Zmiana wyniku w skali Borga

W badaniu zmiana wyniku w skali Borga oceniającej duszność i stopień obciążenia wysiłkiem po 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej początkowej była drugorzędowym punktem końcowym. Wynik w skali Borga zawiera się w przedziale od 0 pkt do 10 pkt, gdzie 0 pkt oznacza brak duszności, natomiast 10 pkt świadczy o obecności duszności o maksymalnym nasileniu

Raportowano zmniejszenie wyniku w skali Borga względem wartości początkowych o 0,4 pkt w grupie otrzymującej TRE w wysokiej dawce i o 0,1 w grupie otrzymującej TRE w niskiej dawce (różnica między grupami nie była istotna statystycznie).

**Tabela 19. Zmiana wyniku w skali Borga**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p*
			SD	N	SD	N	
<b>Zmiana wyniku w skali Borga względem wartości początkowych [pkt]</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	-0,44 (2,21)	48	-0,13 (2,43)	48	p=0,307

\* wartości wskazane przez autorów publikacji, p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon Manna-Whitneya.

### Ocena jakości życia

W ramach drugorzędowych punktów końcowych analizowano jakość życia chorych z niewydolnością serca za pomocą kwestionariusza Minnesota. Oceniano zmianę wyniku sumarycznego. W 24 tyg. leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

**Tabela 20. Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota w porównaniu z wartością początkową**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p*
			SD	N	SD	N	
<b>Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota względem wartości początkowych [pkt]</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	-6,4 (22,9)	50	-4,6 (19,4)	46	p=0,557

\* wartości wskazane przez autorów publikacji, p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon Manna-Whitneya.

### Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B

W populacji ogólnej, zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, stanowiąca drugorzędowy punkt końcowy, wynosiła -157,5 pg/ml oraz 330,6 pg/ml odpowiednio w grupie stosującej TRE w wysokiej oraz niskiej dawce. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji.

**Tabela 21. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p*
			SD	N	SD	N	
<b>Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B względem wartości początkowych [pg/ml]</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ogółem	24	-157,5 (1052,0)	46	330,6 (1456,7)	46	<b>p=0,032</b>

\* wartości wskazane przez autorów publikacji, p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcoxon Manna-Whitneya z indywidualną zmianą procentową.

### Parametry hemodynamiczne

W ramach oceny skuteczności TRE oceniano zmiany parametrów hemodynamicznych, stanowiące eksploracyjne punkty końcowe: średnią zmianę ciśnienia w prawym przedsionku (RAPm), średnią zmianę ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm), zmianę pojemności minutowej serca (CO), zmianę wartości wskaźnika sercowego (CI) oraz zmianę wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR).

W przeprowadzonym badaniu w 24 tyg. leczenia ciśnienie w prawym przedsionku (RAP, ang. right atrial pressure) wzrosło średnio o 0,7 mm Hg oraz 2,9 mm Hg odpowiednio w grupie TRE wysoka i niska dawka. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W 24 tygodniu leczenia średnia zmiana ciśnienia wynosiła -3,4 mm Hg w grupie wysokodawkowej i -0,4 mm Hg w grupie niskodawkowej.

Zmiana pojemności minutowej serca (CO, ang. cardiac output) w 24 tyg. leczenia względem wartości początkowych obejmowała wzrost 0,6 l/min w grupie TRE (wysoka dawka) i spadek do -0,2 w grupie TRE (niska dawka).

W przypadku chorych na CTEPH CI osiąga niższe poziomy – średnia wartość CI wśród chorych stanowiących badaną populację wynosiła 0,4 l/min/m<sup>2</sup>. Wyniki badania wskazują na poprawę średniego wskaźnika sercowego względem wartości początkowych na korzyść grupy otrzymującej większą dawkę TRE – odpowiednio wzrost o 0,4 l/min/m<sup>2</sup> w grupie TRE (wysoka dawka) i spadek do -0,2 l/min/m<sup>2</sup> w grupie TRE (niska dawka). Różnica między grupami była istotna statystycznie. Wyniki dotyczące CI potwierdzają skuteczność TRE stosowanego w wysokiej dawce, ponieważ niższa wartość CI świadczy o niższej pojemności minutowej serca.

W grupie chorych otrzymujących TRE w wysokiej dawce raportowano obniżenie wartości PVR w 24 tyg. obserwacji ( $-214,2 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$ ) z przewagą nad grupą otrzymującą TRE w niskiej dawce, w przypadku której odnotowano wzrost wartości PVR ( $73 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}$ ). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

**Tabela 22. Parametry hemodynamiczne**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p*
			SD	N	SD	N	
<b>Średnia zmiana ciśnienia w prawym przedsionku względem wartości początkowych - RAPm [mm Hg]</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	0,7 (5,1)	48	2,9 (6,8)	47	p=0,23
<b>Średnia zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej względem wartości początkowych - PAPm [mm Hg]</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	-3,4 (8)	48	-0,4 (6,9)	47	p=0,04
<b>Zmiana pojemności minutowej serca względem wartości początkowych - CO [l/min]</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	0,6 (1,5)	48	-0,2 (1,1)	47	p<0,0001
<b>Zmiana wartości wskaźnika sercowego względem wartości początkowych - CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	0,4 (0,9)	48	-0,2 (0,5)	47	p<0,0001
<b>Zmiana wartości oporu naczyniowego płucnego względem wartości początkowych - PVR [dyn × s × cm<sup>-5</sup>]</b>							
Sadushi-Kolici 2019	ogółem	24	-214,2 (324,3)	48	73,0 (285)	47	p<0,0001

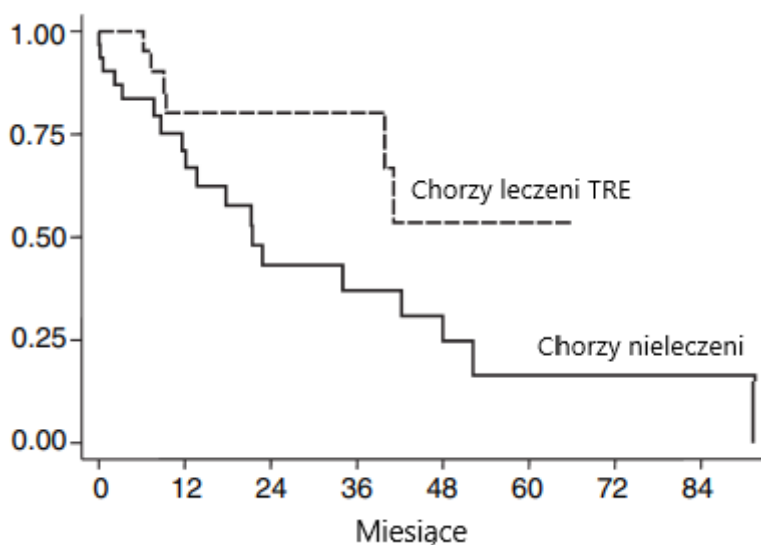
\* wartości wskazane przez autorów publikacji, p-wartość została obliczona za pomocą testu Wilcozona Manna-Whitneya.

## Skoro-Sajer 2007

### Przeżycie całkowite

Na podstawie analiz jedno- i wieloczynnikowych autorzy publikacji Skoro-Sajer 2007 wykazali, że wyjściowa klasa czynnościowa i leczenie TRE były predyktorami przeżycia. Chociaż klasa IV wiązała się z wysoką śmiertelnością całkowitą, leczenie TRE znacząco zmniejszało ryzyko zgonu u tych chorych. Zależność ta była niezależna od płci chorego, jego wieku oraz wyników PVR, CI oraz 6MWT.

Wskaźnik OS był wyższy u chorych leczonych TRE w porównaniu do chorych niepoddanych terapii. Odsetek chorych z rocznym wskaźnikiem OS wynosił odpowiednio 80% vs 67%, z 2-letnim OS odpowiednio 80% vs 43%, z 3-letnim OS odpowiednio 80% vs 37% oraz z 5-letnim OS odpowiednio 53% vs 16%. Różnica pomiędzy grupami w kolejnych okresach obserwacji była istotna statystycznie (log-rank test, p=0,02).



**Rysunek 4. Wskaźniki przeżycia wśród chorych na CTEPH leczonych TRE oraz nie otrzymujących terapii oszacowany metodą Kapłana-Meiera (opracowanie Wnioskodawcy na podstawie Skoro-Sajer 2007)**

Tabela 23. Wskaźnik przeżycia całkowitego (Skoro-Sajer 2007)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TRE		Brak terapii		Wartość p*
			Odsetek chorych (%)	N	Odsetek chorych (%)	N	
<b>Wskaźnik rocznego przeżycia</b>							
Skoro-Sajer 2007	ogółem	24	80,0	25	67,0	31	p=0,02
<b>Wskaźnik 2-letniego przeżycia</b>							
Skoro-Sajer 2007	ogółem	24	80,0	25	43,0	31	p=0,02
<b>Wskaźnik 3-letniego przeżycia</b>							
Skoro-Sajer 2007	ogółem	24	80,0	25	37,0	31	p=0,02
<b>Wskaźnik 5-letniego przeżycia</b>							
Skoro-Sajer 2007	ogółem	24	53,0	25	16,0	31	p=0,02

\* wartość p wskazana przez autorów publikacji (obliczona za pomocą testu log-rank)

#### Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu

Po 19 ± 6,3 miesiącach terapii TRE zaobserwowano poprawę wyniku w skali 6MWT średnio o 59 m w porównaniu z wartością początkową 260 ± 111 m oraz 319 ± 117 m po 6 miesiącach leczenia (wartość p=0,01). Natomiast po 12 miesiącach leczenia TRE średni wzrost 6MWT wyniósł 105 m (z 271 ± 107 m do 376 ± 89 m). Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej oraz nie odniesiono się do istotności statystycznej zmiany wyniku uzyskanej po 12 miesiącach.

Tabela 24. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu (Skoro-Sajer 2007)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TRE		Wartość p*
			SD	N	
<b>Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych [m]</b>					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	6	59 (bd)**	25	p=0,01

\* wartość p wskazana przez autorów publikacji;

\*\* dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy średnia (SD) wartość początkowa dystansu przebytego w teście 6MWT oceniana u 25 chorych wynosiła 260 ± 111 m, a po okresie obserwacji 319 ± 117 m;

\*\*\* dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy średnia (SD) wartość dystansu przebytego w teście 6MWT oceniana u 19 chorych wzrosła od wartości 271 ± 107 m do 376 ± 89 m.

#### Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

Po 6 miesiącach terapii TRE odnotowano poprawę klasy czynnościowej WHO/NYHA u 13 chorych i brak zmiany u 12 chorych. Poprawa klasy czynnościowej względem wartości początkowej była istotna statystycznie.

Po 12 miesiącach leczenia TRE 5 chorych zakwalifikowano do II klasy czynnościowej, 13 chorych pozostało w III klasie, a jeden chory w klasie IV (przed rozpoczęciem terapii TRE 11 chorych zakwalifikowano do III klasy czynnościowej, a 14 – do IV). Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej. Autorzy nie wskazali również na istotność statystyczną wyników uzyskanych po 12 miesiącach. Po 12 miesiącach tylko 1 spośród 19 chorych zakwalifikował się do IV klasy czynnościowej.

Tabela 25. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA (Skoro-Sajer 2007)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TRE		Wartość p*
			n (%)	N	
<b>Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych**</b>					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	6	13 (52,0)	25	p=0,01
<b>Brak zmian w zakresie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych</b>					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	6	12 (48,0)	25	bd

Klasa czynnościowa wg WHO/NYHA osiągnięta po 12 miesiącach terapii					
Skoro-Sajer 2007	chorzy sklasyfikowani do II klasy czynnościowej	12	5 (26,3)	19	bd
	chorzy sklasyfikowani do III klasy czynnościowej		13 (68,4)		
	chorzy sklasyfikowani do IV klasy czynnościowej		1 (5,3)		

\* wartości p wskazane przez autorów publikacji;

\*\* na początku badania 11 chorych sklasyfikowano do III, a 14 chorych do IV klasy czynnościowej wg WHO/NYHA.

#### Stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu

Po 12 miesiącach leczenia TRE średnia wartość stężenia BNP oceniana u 19 chorych zmniejszyła się od wartości  $270 \pm 197 \text{ pg/ml}^{-1}$  (zakres:  $63\text{-}770 \text{ pg/ml}^{-1}$ ) do  $180 \pm 78 \text{ pg/ml}^{-1}$  (zakres:  $55\text{-}394 \text{ pg/ml}^{-1}$ ). Autorzy publikacji wskazali, że zmiana jest istotna statystycznie ( $p=0,02$ ). Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej.

Tabela 26. Stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu po 12 miesiącach terapii (Skoro-Sajer 2007)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TRE		Wartość p*
			SD	N	
Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w osoczu [pg/ml]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	12	180 (78)**	19	p=0,02

\* wartość p wskazana przez autorów publikacji;

\*\* dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy średnia (SD) wartość stężenia BNP oceniana u 19 chorych zmniejszyła się od wartości  $270 \pm 197 \text{ pg/ml}^{-1}$  (zakres:  $63\text{-}770 \text{ pg/ml}^{-1}$ ) do  $180 \pm 78 \text{ pg/ml}^{-1}$  (zakres:  $55\text{-}394 \text{ pg/ml}^{-1}$ ).

#### Parametry hemodynamiczne

W ramach oceny skuteczności TRE oceniano zmiany parametrów hemodynamicznych, obejmujące: ciśnienie w tętnicy płucnej (skurczowe, rozkurczowe i średnie), ciśnienie w prawym przedsionku, pojemność minutową serca, wartość wskaźnika sercowego, wartość wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej, wartość oporu naczyniowego płucnego, wartość ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze, tętno oraz wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Z powodu pięciu zgonów i jednego zakończonego powodzeniem przeszczepienia płuc przed zakończeniem 12 miesięcznego leczenia, jedynie 19 chorych poddano kontrolnemu cewnikowaniu prawego serca w celu przedstawienia zmian hemodynamicznych względem wartości początkowej. Nie wskazano wartości dla grupy kontrolnej.

Tabela 27. Zmiana parametrów hemodynamicznych względem wartości początkowych (Skoro-Sajer 2007)

Badanie	Populacja	Okres obserwacji (SD) [mies.]	TRE		Wartość p**
			SD*	N	
Średnia zmiana skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPs) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-7,8 (17)	19	nie
Średnia zmiana rozkurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPd) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-0,8 (10,2)	19	nie
Średnia zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-3,5 (9,2)	19	nie
Średnia zmiana ciśnienia w prawym przedsionku (RAPm) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-1,7 (3,4)	19	nie



Zmiana pojemności minutowej serca (CO) względem wartości początkowej [l/min]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	0,7 (1,2)	19	p=0,007
Zmiana wartości wskaźnika sercowego (CI) względem wartości początkowej [l/min/m <sup>2</sup> ]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	0,3 (0,5)	19	p=0,02
Zmiana wartości wysycenia tlenem krwi żyłnej mieszanej (SvO <sub>2</sub> ) względem wartości początkowej [%]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	3,7 (9,1)	19	nie
Zmiana wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR) względem wartości początkowej [dyn×s×cm <sup>-5</sup> ]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-116 (325)	19	p=0,01
Zmiana wartości ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze (RVEDP) względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-3,5 (6,6)	19	p=0,01
Zmiana wartości tętna względem wartości początkowej [uderzeń/min]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-1 (0,3)	19	nie
Zmiana wartości ciśnienia skurczowego względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-8,2 (3,9)	19	p=0,03
Zmiana wartości ciśnienia rozkurczowego względem wartości początkowej [mm Hg]					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	19 (6,3)	-3,5 (2,4)	19	p=0,03

\* zmianę parametrów hemodynamicznych względem wartości początkowych oceniano za pomocą testu t-Studenta dla prób zależnych;

\*\* wartości wskazane przez autorów publikacji.

### Porównanie pośrednie

Ocenę skuteczności leczenia TRE w porównaniu z RIOC przeprowadzono w ramach porównania pośredniego (poprzez placebo/niską dawkę TRE odpowiadającą placebo) na podstawie wyników badania Sadushi-Kolici 2019 oraz CHEST-1 i CHEST-2.

#### Dystans przebyty w teście 6-minutowego chodu

Wyniki dla zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu przedstawiono w badaniach dla okresów obserwacji wynoszących 12/16 tygodni oraz 24/28 tygodni, odpowiednio w badaniu Sadushi-Kolici 2019 i CHEST-1 oraz w badaniu Sadushi-Kolici 2019 i CHEST-2. Był to jedyny punkt końcowy spójny z tym z badania CHEST-1, dla którego w badaniu Sadushi-Kolici 2019 przedstawiono wyniki w okresie obserwacji krótszym niż 24 tygodnie.

Wynik porównania pośredniego uzyskany w czasie 12/16 tygodni (z oraz bez uwzględnienia LOCF – ostatnia dostępna obserwacja) wskazuje na istotną statystycznie przewagę RIOC nad TRE. Należy jednak podkreślić, iż uzyskany przez chorych poddanych terapii RIOC wynik odnotowano w dłuższym okresie obserwacji, a różnica pomiędzy RIOC i PLC była znacznie większa niż pomiędzy wysoką i niską dawką TRE. Biorąc pod uwagę powyższe należy wnioskować o niskiej jakości uzyskanych wyników.

Uzależnienie efektów uzyskanych w grupach kontrolnych, zarówno w czasie 12, jak i 24 tygodni przekłada się na znaczące ograniczenia wnioskowania na podstawie wyników porównania pośredniego. Ze względu na liczne ograniczenia, w celu porównania wyników uzyskanych w grupach badanych (TRE i RIOC) wykorzystano dodatkową możliwość jaką daje porównanie pośrednie, tj. podstawiono efekt zdrowotny uzyskany w grupie kontrolnej z badania Sadushi-Kolici 2019 (TRE w niskiej dawce) za efekt uzyskany w grupie kontrolnej z badania CHEST (odpowiednio za PLC z badania CHEST-1 i za PLC-RIOC z badania CHEST-2). Przeliczono parametr MD z badania CHEST, a następnie wykorzystano je do ponownego przeliczenia porównania pośredniego. Podczas tego postępowania żaden z analizowanych wyników nie uzyskał istotności statystycznej, co stanowi dodatkowy argument dla wnioskowania o porównywalnej skuteczności TRE i RIOC w odniesieniu do oceny dystansu w teście 6-minutowego chodu.

Tabela 28. Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu (porównanie pośrednie)

Punkt końcowy	Badanie Sadushi-Kolici 2019*					Badanie CHEST-1 (12 tyg.) / Badanie CHEST-2 (24 tyg.)					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI) <sup>a</sup>	RIOC (12 tyg.) / RIOC-RIOC (24 tyg.)		PLC (12 tyg.) / PLC-RIOC (24 tyg.)		MD (95% CI) <sup>a</sup>	MD (95% CI) <sup>a</sup>	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>12 tygodni (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 16 tygodni (badanie CHEST-1 [Ghofrani 2013]**)</b>												
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	32,7 (63,5)	53	27,3 (57,3)	52	5,40 (-17,73; 28,53)	39 (79)	173	-6 (84)	88	45,00 (23,87; 66,13)	<b>-39,60 (-70,93; -8,27)</b>	<b>TAK</b>
<b>24 tygodnie (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014]***)</b>												
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	45,4 (71,3)	53	3,8 (56,2)	52	41,60 (17,07; 66,13)	57 (69)	155	43 (72)	82	14,00 (-5,00; 33,00)	27,60 (-3,43; 58,63)	NIE
<b>12 tygodni (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 16 tygodni (badanie CHEST-1 [Simonneau 2014])</b>												
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	32,7 (63,5)	53	27,3 (57,3)	52	5,40 (-17,73; 28,53)	50 (59)	154	8 (63)	81	42,00 (25,41; 58,59)	<b>-36,60 (-65,06; -8,14)</b>	<b>TAK</b>
<b>24 tygodnie (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])</b>												
Zmiana dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych	45,4 (71,3)	53	3,8 (56,2)	52	41,60 (17,07; 66,13)	61 (59)	154	51 (64)	75	10,00 (-7,22; 27,22)	<b>31,60 (1,63; 61,57)</b>	<b>TAK</b>

\* brakujące dane (dla 4 chorych w grupie wysokodawkowej i 5 chorych w grupie niskodawkowej w 12 tyg. leczenia) zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang *last observation carried forward*);

\*\* analiza w zmodyfikowanej populacji ITT obejmująca zmianę od wartości początkowej do ostatniej zaobserwowanej wartości (bez uwzględnienia okresu obserwacji) wśród chorych, którzy ukończyli badanie lub wycofali się; najgorszą wartość (0 m) przypisywano w przypadku zgonu lub pogorszenia stanu klinicznego bez wizyty końcowej lub bez pomiaru na wizycie końcowej;

\*\*\* brakujące dane zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang *last observation carried forward*) z przypisaniem najgorszej wartości;

a) wartość obliczona przez Wnioskodawcę.

Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA

Częstość zmiany klasy czynnościowej w badaniu Sadushi-Kolici 2019 oceniano wyłącznie w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. Zatem porównanie pośrednie dla TRE względem RIOCI wykonano na podstawie wyników badania CHEST-2 (łącznie dla 28 tygodni, 16 tygodni – faza zaślepienia badania oraz 12 tygodni - otwarta kontynuacja leczenia).

Uzyskane wyniki świadczą o istotnie statystycznie wyższym odsetku chorych, u których odnotowaną poprawę klasy czynnościowej w grupie TRE w porównaniu z RIOCI. Wykazano także istotnie statystyczny niższy odsetek chorych, u których nie odnotowano zmiany klasy czynnościowej. Należy podkreślić, że wyniki odnotowano w czasie o 4 tygodnie krótszym niż w grupie RIOCI. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania pogorszenia klasy czynnościowej WHO/NYHA. Wyniki były spójne, niezależnie od zastosowania bądź braku imputacji LOCF.

**Tabela 29. Zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA (porównanie pośrednie)**

Punkt końcowy	Badanie Sadushi-Kolici 2019				OR/RD (95% CI)	Badanie CHEST-2				Wynik porównania pośredniego		
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)			RIOCI-RIOCI		PLC-RIOCI		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
<b>24 tygodnie (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])</b>												
Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych	27 (52,9)**	51*	9 (18,8) <sup>a</sup>	48*	OR=4,88 (1,96; 12,11)	64 (41,3) <sup>c</sup>	155 <sup>d</sup>	32 (39,5) <sup>c</sup>	81 <sup>d</sup>	OR=1,08 (0,62; 1,86)	<b>OR=3,8 (-1,31; 8,91)</b>	<b>TAK</b>
					RD=0,34 (0,17; 0,52)					RD=0,02 (-0,11; 0,15)		
					OR=4,88 (1,96; 12,11)	62 (40,8)	152	31 (39,7)	78	OR=1,04 (0,60; 1,82)	<b>OR=3,84 (-1,27; 8,95)</b>	<b>TAK</b>
					RD=0,34 (0,17; 0,52)					RD=0,01 (-0,12; 0,14)		
Brak zmian w zakresie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych	22 (43,1)***	51*	36 (75,0) <sup>b</sup>	48*	OR=0,25 (0,11; 0,60)	85 (54,8) <sup>c</sup>	155 <sup>d</sup>	46 (56,8) <sup>c</sup>	81 <sup>d</sup>	OR=0,92 (0,54; 1,59)	<b>OR=-0,67 (-1,25; -0,09)</b>	<b>TAK</b>
					RD=-0,32 (-0,50; -0,14)					RD=0,02 (-0,15; 0,11)		
					OR=0,25 (0,11; 0,60)	85 (55,9)	152	45 (57,7)	78	OR=0,93 (0,54; 1,62)	<b>OR=-0,68 (-1,27; -0,09)</b>	<b>TAK</b>
					RD=-0,32 (-0,50; -0,14)					RD=-0,02 (-0,15; 0,12)		
Pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych	2 (3,9)	51*	3 (6,3)	48*	OR=0,61 (0,10; 3,83)	6 (3,9) <sup>c</sup>	155 <sup>d</sup>	3 (3,7) <sup>c</sup>	81 <sup>d</sup>	OR=1,05 (0,25; 4,30)	OR=-0,44 (-3,19; 2,31)	NIE
					RD=-0,02 (-0,11; 0,06)					RD=0,002 (-0,05; 0,05)		
					OR=0,61 (0,10; 3,83)	5 (3,3)	152	2 (2,6)	78	OR=1,29 (0,25; 6,82)	OR=-0,68 (-4,46; 3,10)	NIE
					RD=-0,02 (-0,11; 0,06)					RD=0,01 (-0,04; 0,05)		

\* dla dwóch chorych z kohorty wysokodawkowej oraz dla czterech chorych z kohorty niskodawkowej dane nie były dostępne;

\*\* w badaniu wskazano 51%; przyczyna rozbieżności nie jest znana;

\*\*\* w badaniu wskazano 42%; przyczyna rozbieżności nie jest znana;

a) w badaniu wskazano 17%; przyczyna rozbieżności nie jest znana; b) w badaniu wskazano 69%; przyczyna rozbieżności nie jest znana; c) wartość n obliczona przez Wnioskodawcę na podstawie odsetka podanego w publikacji; d) brakujące dane zostały przypisane przy użyciu metody przeniesienia danych z ostatniej dostępnej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*).

Zmiana wyniku w skali Borga

Analizę zmiany wyniku w skali Borga dotyczącej oceny nasilenia duszności przeprowadzono z wykorzystaniem danych dla okresu obserwacji wynoszącego 24/28 tygodni. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRE i RIOCI.

**Tabela 30. Zmiana wyniku w skali Borga (porównanie pośrednie)**

Punkt końcowy	Badanie Sadushi-Kolici 2019					Badanie CHEST-2					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)	RIOCI-RIOCI		PLC-RIOCI		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>24 tygodnie (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])</b>												
Zmiana wyniku w skali Borga względem wartości początkowych [pkt]	-0,44 (2,21)	48	-0,13 (2,43)	48	-0,31 (-1,24; 0,62)	-1,00 (2,36)	145	-0,70 (1,93)	75	-0,30 (-0,88; 0,28)	-0,01 (-1,11; 1,09)	NIE

Ocena jakości życia

Ocena jakości życia chorych mierzona była za pomocą kwestionariusza Minnesota w czasie 24/28 tygodni. Uzyskany wynik świadczy o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami.

**Tabela 31. Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota dot. oceny jakości życia (porównanie pośrednie)**

Punkt końcowy	Badanie Sadushi-Kolici 2019					Badanie CHEST-2					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)	RIOCI-RIOCI		PLC-RIOCI		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>24 tygodnie (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])</b>												
Zmiana wyniku kwestionariusza Minnesota względem wartości początkowych [pkt]	-6,4 (22,9)	50	-4,6 (19,4)	46	-1,80 (-10,27; 6,67)	-13,2 (16,7)	138	-10,8 (18,9)	67	-2,40 (-7,71; 2,91)	0,60 (-9,40; 10,60)	NIE

Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B

Porównanie pośrednie wykonane dla zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B wykazało brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy TRE i RIOCI.

Wykorzystano dodatkową możliwość jaką daje porównanie pośrednie, tj. podstawiono efekt zdrowotny uzyskany w grupie kontrolnej z badania Sadushi-Kolici 2019 (TRE w niskiej dawce) za efekt uzyskany w grupie kontrolnej z badania CHEST (odpowiednio PLC z badania CHEST-1 i za PLC-RIOCI z badania CHEST-2). Przeliczono parametr MD z badania CHEST, a następnie wykorzystano go do ponownego przeliczenia porównania pośredniego. W wyniku tego postępowania różnica pomiędzy TRE i RIOCI również nie uzyskała istotności statystycznej.

**Tabela 32. Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (porównanie pośrednie)**

Punkt końcowy	Badanie Sadushi-Kolici 2019					Badanie CHEST-2					Wynik porównania pośredniego	
	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		MD (95% CI)	RIOCI-RIOCI		PLC-RIOCI		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<b>24 tygodni (badanie Sadushi-Kolici 2019) – 28 tygodni (badanie CHEST-2 [Simonneau 2014])</b>												
Zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B względem wartości początkowych [pg/ml]	-157,5 (1052,0)	46	330,6 (1456,7)	46	-488,10 (-1007,36; 31,16)	-316 (2350)	130	-508 (1137)	65	192,00 (-297,48; 681,48)	-680,10 (-1393,70; 33,50)	NIE

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Sadushi-Kolici 2019

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce (odpowiednio u 17% i 19,2% chorych). Żaden z chorych otrzymujących interwencję badaną nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (w porównaniu do 1 chorego (1,9%) z grupy kontrolnej).

W czasie 24 miesięcznej obserwacji u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce odnotowano odpowiednio 2 i 1 zgon, których powodami były odpowiednio zapalenie płuc z niewydolnością prawej komory serca (ang. right heart failure), niewydolność prawokomorowa serca oraz ostre zapalenie wyrostka robaczkowego przebiegające z sepsą. Wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji występowały częściej w przypadku chorych z grupy kontrolnej względem grupy badanej (odpowiednio: 19,2% i 17%).

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie TRE (wysoka dawka) i 98,1% w grupie TRE (niska dawka). Większość zdarzeń niepożądanych stanowiły zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)). Najczęściej zgłaszanym TEAE był ból w miejscu wstrzyknięcia.

Zgodnie z informacją umieszczoną w dokumencie EMA 2020, większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określono jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Za zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia uznano 62,1% zdarzeń w grupie TRE (wysoka dawka) i 63,2% w grupie TRE (niska dawka), natomiast za zdarzenia o umiarkowanym stopniu nasilenia – odpowiednio 29,7% i 30,9% zdarzeń. Odnotowano 21 zdarzeń niepożądanych o nasileniu ciężkim w grupie badanej (7,2%) i 12 w grupie kontrolnej (5,5%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u odpowiednio 94,3% oraz 90,4% w grupie badanej i kontrolnej. Należy podkreślić, że w badaniu odnotowano niewielki odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia – 1,9% w grupie TRE (wysoka dawka) i 5,8% w grupie TRE (niska dawka).

Miejscowe reakcje niepożądane (w tym ból w miejscu wstrzyknięcia i reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występowały z porównywalną częstością wśród chorych leczonych TRE (wysoka dawka) lub TRE (niska dawka) – odpowiednio 83% vs 88,5%, 73,6% vs 80,8% oraz 47,2% vs 46,2%.

Do zdarzeń specjalnego zainteresowania należały m.in. hipotensja oraz zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem. Przez cały okres trwania badania nie odnotowano wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych.

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa ogółem (Sadushi-Kolici 2019)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p
			n (%)	N	n (%)	N	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem <sup>c</sup>	24	9 (17,0)	53	10 (19,2)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	24	2 (3,8)*	53	1 (1,9)**	52	bd
Sadushi-Kolici 2019	ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji***	24	9 (17,0) <sup>a</sup>	53	10 (19,2) <sup>b</sup>	52	bd

Zdarzenia niepożądane							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zdarzenia niepożądane ogółem	24	53 (100,0)	53	51 (98,1)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	24	50 (94,3)	53	47 (90,4)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia	24	1 (1,9)	53	3 (5,8)	52	bd
Miejscowe reakcje niepożądane							
Sadushi-Kolici 2019	miejscowe reakcje niepożądane ogółem	24	44 (83,0)	53	46 (88,5)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019	ból w miejscu wstrzyknięcia	24	39 (73,6) <sup>d</sup>	53	42 (80,8) <sup>d</sup>	52	bd
Sadushi-Kolici 2019	reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>e</sup>	24	25 (47,2)	53	24 (46,2)	52	bd
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	hipotensja	24	0 (0,0)	53	0 (0,0)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem (ang. <i>bleeding events</i> )	24	0 (0,0)	53	0 (0,0)	52	bd

\* powodami wystąpienia zgonów były: zapalenie płuc z niewydolnością prawej komory serca (ang. right heart failure), niewydolność prawokomorowa serca;

\*\* powodem wystąpienia zgonu było ostre zapalenie wyrostka robaczkowego przebiegające z sepsą;

\*\*\* powodami hospitalizacji były: dekompensacja prawej komory serca, hipokaliemia, biegunka, nudności, utrata przytomności, progresja wady zastawki aortalnej, niewydolność nerek, przepuklina uwięźnięta, duszność, zakażenie bakterią *Escherichia coli*, sepsa, krwawk, ogólne pogorszenie stanu zdrowia oraz krwioplucie.

a) 6 chorych (11,3%) spośród 53 chorych zostało hospitalizowanych w celu otrzymania leczenia moczopędnego;

b) 6 chorych (11,5%) spośród 52 chorych zostało hospitalizowanych w celu otrzymania leczenia moczopędnego;

c) jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (biegunka o łagodnym stopniu nasilenia lub nudności) uznano jako prawdopodobnie związane z leczeniem;

d) ból w miejscu wstrzyknięcia prowadzący do przerwania leczenia przed 24. tyg. terapii raportowano u 1 chorego z grupy TRE (wysoka dawka) oraz u 3 chorych z grupy TRE (niska dawka);

e) reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ropień, rumień, krwotok, infekcję, stan zapalny, podrażnienie, świąd, wysypkę oraz obrzęk.

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należała niewydolność prawokomorową serca (11,3% w grupie TRE w wysokiej dawce i 1,9% w grupie TRE w niskiej dawce) oraz niewydolność serca (3,8% w grupie TRE w wysokiej dawce i 1,9% w grupie TRE w niskiej dawce).

Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (Sadushi-Kolici 2019)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p
			n (%)	N	n (%)	N	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24	1 (1,9)	53	2 (3,8)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	sepsa	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd

Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zapalenie wyrostka robaczkowego	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zakażenie bakterią <i>Escherichia</i>	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	czerwieńca prawdziwa	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	hipokaliemia (hipopotasemia)	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia układu nerwowego ogółem	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	utrata przytomności	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Zaburzenia serca</b>							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia serca ogółem	24	8 (15,1)	53	4 (7,7)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	niewydolność prawokomorowa serca	24	6 (11,3)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	niewydolność serca	24	2 (3,8)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	duszność	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	utrata przytomności	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia naczyniowe ogółem	24	3 (5,7)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zwężenie aorty	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	krwiak	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	pogorszenie nadciśnienia płucnego	24	1 (1,9)	53	1 (1,9)	52	bd



Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	krwioplucie	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
Zaburzenia żołądka i jelit							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia żołądka i jelit ogółem	24	0 (0,0)	53	2 (3,8)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	biegunka	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	nudności	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ostre uszkodzenie nerek	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	24	1 (1,9)	53	1 (1,9)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ogólne pogorszenie stanu zdrowia	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	przepuklina uwięźnięta	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd

#### Ogólnoustrojowe działania niepożądane

Najczęściej występujące ogólnoustrojowe działania niepożądane to biegunka, ból kończyny i ból głowy. Biegunkę w grupie TRE (wysoka dawka) oraz TRE (niska dawka) raportowano odpowiednio u ok. 58,5% i 25,0% chorych, z kolei ból kończyny u 17% i 1,9% chorych, różnice te były istotne statystycznie.

Tabela 35. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych (Sadushi-Kolici 2019)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p
			n (%)	N	n (%)	N	
Ogólnoustrojowe działania niepożądane							
Sadushi-Kolici 2019	biegunka	24	31 (58,5)	53	13 (25,0)	52	p=0,001*
Sadushi-Kolici 2019	ból głowy	24	7 (13,2)	53	4 (7,7)	52	p=0,364**
Sadushi-Kolici 2019	ból kończyny	24	9 (17,0)	53	1 (1,9)	52	p=0,035#
Sadushi-Kolici 2019	nudności lub niestrawność	24	4 (7,5)	53	2 (3,8)	52	p=0,978®
Sadushi-Kolici 2019	uderzenia gorąca (ang. flushing)	24	4 (7,5)	53	4 (7,7)	52	bd

<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ból szczęki	24	2 (3,8)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	zawroty głowy	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	wysypka skórna	24	1 (1,9)	53	2 (3,8)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019</b>	ból pleców	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd

\*Obliczenia Agencji – dla RR = 2,34 (95% CI: 1,39; 3,95);

\*\*Obliczenia Agencji – dla RR = 1,72 (95% CI: 0,53; 5,52);

#Obliczenia Agencji – dla RR = 8,83 (95% CI: 1,16; 67,25);

@Obliczenia Agencji – dla RR = 0,98 (95% CI: 0,26; 3,72).

### Reakcje w miejscu podania

Zgodnie z informacją podaną w dokumencie EMA 2020 najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane związane były głównie z drogą podania leku i mechanizmem działania TRE.

W czasie 24 miesięcznej obserwacji u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce raportowano występowanie reakcji w miejscu podania, spośród których do najczęściej występujących zaliczono rumień, świąd i obrzęk. Rumień w miejscu podania odnotowany został u zbliżonego odsetka chorych w grupie kontrolnej i grupie badanej (34% i 38,5%). Świąd w miejscu infuzji występował częściej w grupie otrzymującej TRE w niskiej dawce (u 11,5% chorych w grupie kontrolnej i u 7,5% w grupie badanej), natomiast obrzęk w miejscu podania – w grupie otrzymującej TRE w wysokiej dawce (u 7,5% chorych w grupie badanej i u 5,8% w grupie kontrolnej).

**Tabela 36. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia (Sadushi-Kolici 2019)**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	TRE (wysoka dawka)		TRE (niska dawka)		Wartość p
			n (%)	N	n (%)	N	
<b>Reakcje w miejscu wstrzyknięcia</b>							
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	rumień w miejscu wstrzyknięcia	24	18 (34,0)	53	20 (38,5)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	świąd w miejscu wstrzyknięcia	24	4 (7,5)	53	6 (11,5)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	24	4 (7,5)	53	3 (5,8)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia	24	3 (5,7)	53	2 (3,8)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	zakażenie w miejscu wstrzyknięcia	24	2 (3,8)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	ropień w miejscu wstrzyknięcia	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	odczyn w miejscu wstrzyknięcia	24	1 (1,9)	53	0 (0,0)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	krwotok w miejscu wstrzyknięcia	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd
<b>Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)</b>	wysypka w miejscu wstrzyknięcia	24	0 (0,0)	53	1 (1,9)	52	bd

### Długookresowe wyniki bezpieczeństwa

W otwartym przedłużeniu badania ogółem 106 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie leczenia sklasyfikowano jako związane z badanym lekiem. Najczęściej zgłaszano inne niż ból reakcje w miejscu infuzji

(31 zdarzeń, 29,2%), ból w miejscu infuzji (21 zdarzeń, 19,8%), biegunkę (18 zdarzeń, 17,0%), ból głowy (6 zdarzeń, 5,7%), ból kończyn (5 zdarzeń, 4,7%) i nudności (5 zdarzeń, 4,7%).

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zgłoszono u 55,3% chorych. Biegunkę związaną z leczeniem zgłoszono u 13 chorych (27,7%), z których 9 zostało wcześniej losowo przydzielonych do grupy otrzymującej TRE w wysokiej dawce, a 4 do grupy otrzymującej TRE w niskiej dawce.

U 8,5% chorych odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia związanych z badanym lekiem (ból w miejscu wlewu), co doprowadziło do wycofania zgody na udział w badaniu. Wszyscy ci chorzy zostali wcześniej przydzieleni losowo do grupy otrzymującej niskie dawki TRE w zaślepionej fazie badania.

Ogółem 8 (17,0%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po średnim czasie  $97,25 \pm 84,59$  dni.

**Tabela 37. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia związane z badanym lekiem (Sadushi-Kolici 2019)**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	TRE (niska + wysoka dawka)	
			n (%)	N
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	zdarzenia niepożądane w czasie leczenia związane z badanym lekiem	do 60 miesięcy	26 (55,3)	47
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	biegunka związana z leczeniem	Data odcięcia danych: 31.10.2018	13 (27,7)	47
Sadushi-Kolici 2019 (EMA 2020)	ból w miejscu wlewu		4 (8,5)	47

### Skoro-Sajer 2007

#### Zgony

W okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano 5 zgonów. Przyczyną zgonu u czterech chorych była niewydolność prawokomorowa, u jednego chorego odnotowano zgon z powodu raka piersi. Zgony odnotowano po średnio 27 tygodniach (zakres: 24; 36 tygodni). W grupie kontrolnej odnotowano 26 zgonów z powodu niewydolności prawokomorowej.

**Tabela 38. Częstość występowania zgonów (Skoro-Sajer 2007)**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	TRE		Brak terapii		OR [95% CI]	RD [95% CI]*	Wartość p*
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgony</b>									
Skoro-Sajer 2007	ogółem	24**	5 (20,0)	25	26 (83,9)	31	0,05 (0,01; 0,19)	-0,64 (-0,84; -0,44)	p<0,001

\* obliczenia własne Agencji;

\*\* w przypadku grupy kontrolnej nie przedstawiono danych nt. okresu obserwacji.

#### Zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u chorych stosujących TRE były ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji (86%), rumień w miejscu infuzji (76%) i krwiak (34%). Ponadto stwierdzono dwa przypadki ropnia w miejscu infuzji, które wymagały nacięcia chirurgicznego i leczenia antybiotykami doustnymi. Zgłaszano również przypadki przemijającej biegunki (12%), bólu szczęki (4%) oraz uderzenia gorąca (4%) o łagodnym stopniu nasilenia.

**Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (Skoro-Sajer 2007)**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	TRE	
				n (%)*	N
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>					
Skoro-Sajer 2007	ogółem	24	biegunka	3 (12,0)	25

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<b>Skoro-Sajer 2007</b>	ogółem	24	ból szczęki	1 (4,0)	25
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<b>Skoro-Sajer 2007</b>	ogółem	24	ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji	bd (86)**	25
			rumień w miejscu infuzji	19 (76,0)	
			krwiak	bd (34)***	
			ropień w miejscu infuzji	2 (8,0)	
			uderzenia gorąca	1 (4,0)	

\* wartość n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji;

\*\* na podstawie podanego odsetka nie jest możliwe wskazanie czy zdarzenie wystąpiło u 21 (84%) czy u 22 (88%) chorych;

\*\*\* na podstawie podanego odsetka nie jest możliwe wskazanie czy zdarzenie wystąpiło u 8 (32%) czy u 9 (36%) chorych.

### Porównanie pośrednie

Nie przeprowadzono. „Na podstawie oceny homogeniczności badań *CTREPH* i *CHEST-1/CHEST-2* stwierdzono, iż istnieje znacząca rozbieżność pomiędzy badaniami w zakresie okresów obserwacji, dla których raportowano dane o częstości zdarzeń niepożądanych.”

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie uwzględniono dodatkowych informacji w AWA.

W AKL Wnioskodawcy dodatkowo przedstawiono jeden przegląd systematyczny (Chen 2021); dwa badania, na potrzeby porównania pośredniego w których przedstawiono wyniki porównania RIOC vs PLC (CHEST-1 i CHEST-2) oraz dwa badania o niższej jakości: Sadushi-Kolici 2012 (kohortowe, obserwacyjne, jednośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną); i Lang 2006 (Retrospektywne, jednoramienne, otwarte).

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

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Trepulmix):

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Leczenie ogólne

Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia treprostynilem należy uwzględnić wysoki stopień prawdopodobieństwa konieczności kontynuowania ciągłej infuzji przez dłuższy okres. W związku z tym należy dokładnie rozważyć zdolność pacjenta do zaakceptowania założonego na stałe cewnika i urządzenia do infuzji i wzięcia za nie odpowiedzialności. Zespół medyczny odpowiedzialny za leczenie musi upewnić się, że pacjent jest w pełni przeszkolony i ma kompetencje do korzystania z wybranego urządzenia do infuzji.

Treprostynil jest silnym lekiem rozszerzającym naczynia krwionośne, działającym ogólnoustrojowo i na naczynia płucne. U pacjentów wykazujących niskie systemowe ciśnienie tętnicze leczenie treprostynilem może zwiększyć ryzyko wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego. Nie zaleca się leczenia treprostynilem u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 85 mmHg.

Zaleca się monitorowanie systemowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynoszące 85 mmHg lub mniej.

Jeśli podczas leczenia treprostynilem u pacjenta wystąpi obrzęk płuc, należy rozważyć związaną z tym możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Należy przerwać leczenie, ponieważ choroba zarostowa żył płucnych jest przeciwwskazaniem do stosowania treprostynilu.

Zaleca się zachowanie ostrożności w sytuacjach, w których treprostynil może zwiększać ryzyko krwawienia przez hamowanie agregacji płytek krwi.

### Przerwanie leczenia

Nagłe odstawienie lub nagłe znaczne zmniejszenie dawki treprostynilu może spowodować zwiększenie „z odbicia” nadciśnienia płucnego.

### Specjalne grupy pacjentów

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy prowadzić ostrożnie.

W związku z tym, że treprostynil i jego metabolity wydalane są głównie z moczem, zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, aby zapobiec szkodliwym następstwom związanym z możliwym zwiększeniem ekspozycji ogólnoustrojowej.

### Zawartość sodu

#### *Trepulmix 1 mg/ml roztwór do infuzji*

Produkt leczniczy zawiera 36,8 mg sodu w każdej fiole 10 ml o stężeniu 1 mg/ml, co odpowiada 1,8% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

#### *Trepulmix 2,5 mg/ml roztwór do infuzji*

Produkt leczniczy zawiera 37,3 mg sodu w każdej fiole 10 ml o stężeniu 2,5 mg/ml, co odpowiada 1,9% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

#### *Trepulmix 5 mg/ml roztwór do infuzji*

Produkt leczniczy zawiera 39,1 mg sodu w każdej fiole 10 ml o stężeniu 5 mg/ml, co odpowiada 2% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

#### *Trepulmix 10 mg/ml roztwór do infuzji*

Produkt leczniczy zawiera 37,4 mg sodu w każdej fiole 10 ml o stężeniu 10 mg/ml, co odpowiada 1,9% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### Jednocześnie stosowane leki

Jednoczesne podawanie inhibitora enzymów cytochromu P450 (CYP2C8), np. gemfibrozylu, może prowadzić do zwiększenia ekspozycji (zarówno C<sub>max</sub>, jak i AUC) na treprostynil. Ze zwiększoną ekspozycją wiąże się prawdopodobieństwo częstszych działań niepożądanych związanych z podaniem treprostynilu. W związku z tym należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Jednoczesne podawanie substancji indukującej enzymy cytochromu CYP2C8 (np. ryfampicyny) może zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Ze zmniejszoną ekspozycją wiąże się prawdopodobieństwo zmniejszenia klinicznej skuteczności produktu leczniczego. W związku z tym należy rozważyć zwiększenie dawki treprostynilu.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Jednoczesne podawanie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne

Podawanie treprostynilu jednocześnie z lekami moczopędnymi, przeciwnadciśnieniowymi lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne zwiększa ryzyko wystąpienia systemowego niedociśnienia tętniczego.

#### Jednoczesne podawanie z inhibitorami agregacji płytek, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwzakrzepowymi

Treprostynil może hamować czynność płytek krwi. Jednoczesne podawanie treprostynilu i inhibitorów agregacji płytek krwi, w tym NLPZ, donorów tlenu azotu lub leków przeciwzakrzepowych, może zwiększyć ryzyko krwawienia. Należy prowadzić ścisłą kontrolę pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków przeciwplatek u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe.

#### Jednoczesne podawanie z substancjami indukującymi/hamującymi enzymy cytochromu P450 (CYP2C8)

##### *Gemfibrozyl i inne inhibitory CYP2C8*

Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie diolaminę treprostynilu wykazały, że jednoczesne podawanie gemfibrozylu, inhibitora enzymów cytochromu P450 (CYP2C8), dwukrotnie zwiększa ekspozycję (zarówno C<sub>max</sub>, jak i AUC) na treprostynil. Jeżeli po okresie dostosowania dawki u pacjenta do leczenia włącza się inhibitor CYP2C8 (np. gemfibrozyl, trimetoprim i deferasiroks) lub go odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

**Ryfampicyna i inne substancje indukujące CYP2C8**

Badania farmakokinetyczne u ludzi otrzymujących doustnie diolaminę treprostynilu wykazały, że jednoczesne podawanie ryfampicyny, substancji indukującej enzym cytochromu CYP2C8, zmniejsza ekspozycję na treprostynil (o około 20%). Jeżeli po okresie dostosowania dawki u pacjenta do leczenia włącza się ryfampicynę lub ją odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

Również inne substancje indukujące enzym cytochromu CYP2C8 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać ekspozycję na treprostynil. Jeżeli po okresie dostosowania dawki u pacjenta do leczenia włącza się inhibitor CYP2C8 lub go odstawia, należy rozważyć dostosowanie dawki treprostynilu.

**Jednoczesne podawanie z bozentanem**

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem ludzi otrzymujących jednocześnie bozentan (250 mg/dobę) i diolaminę treprostynilu (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między treprostynilem i bozentanem.

**Jednoczesne podawanie z syldenafilem**

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem ludzi otrzymujących jednocześnie syldenafil (60 mg/dobę) i diolaminę treprostynilu (2 mg/dobę doustnie) nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych między treprostynilem i syldenafilem.

**Wpływ na płodność, ciążę i laktację****Ciąża**

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania treprostynilu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży są niewystarczające. Treprostynil należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

**Kobiety w wieku rozrodczym**

Podczas leczenia treprostynilem zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych.

**Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy treprostynil przenika do mleka ludzkiego. Kobietom karmiącym piersią stosującym treprostynil należy zalecić przerwanie karmienia piersią.

**Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Treprostynil wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn na początku leczenia lub podczas dostosowywania dawki. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak objawowe systemowe niedociśnienie tętnicze lub zawroty głowy, mogące zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

**Działania niepożądane****Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Oprócz działań miejscowych wynikających z podania treprostynilu w infuzji podskórnej, takich jak ból w miejscu infuzji i odczyn w miejscu infuzji, działania niepożądane wynikające ze stosowania treprostynilu są związane z właściwościami farmakologicznymi prostacyklin.

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminami preferowanymi MedDRA w klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstości występowania poniższych działań niepożądanych są przedstawione zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 40. Zestawienie działań niepożądanych – ChPL Trepulmix**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Obrzęk powiek
Zaburzenia serca	Bardzo często	Rozszerzenie naczyń krwionośnych

	Często	Niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Nudności
	Niezbyt często	Niestrawność
	Niezbyt często	Wymioty
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Wysypka
	Niezbyt często	Świąd
	Niezbyt często	Wykwit
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	Ból szczęki
	Często	Ból mięśni, ból stawów
	Często	Ból kończyn
	Niezbyt często	Ból pleców
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Ból w miejscu infuzji, odczyn w miejscu infuzji, krwawienie lub krwiak
	Często	Obrzęk
	Często	Zaczerwienienie skóry
	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
	Niezbyt często	Zmęczenie

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Przypadki krwawień*

Z powodu wpływu na agregację płytek krwi treprostynil może zwiększać ryzyko krwawienia, co zaobserwowano w postaci zwiększonej częstości krwawień z nosa i krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawienia z żołądka i jelit, krwawienia z odbytu, krwawienia dziąseł i występowania smolistych stolców) w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP).

#### Zdarzenia obserwowane w praktyce klinicznej:

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych u pacjentów z TNP podczas stosowania dopuszczonych do obrotu leków zawierających treprostynil w innych wskazaniach zgłaszano następujące zdarzenia. W związku z tym, że są one zgłaszane dobrowolnie dla populacji o nieznanym wielkości, nie można oszacować ich częstości. Zgłaszano następujące zdarzenia: zakażenie w miejscu infuzji, tworzenie się ropnia w miejscu infuzji, małopłytkowość oraz ból kości. Ponadto niezbyt często zgłaszano wysypki uogólnione, czasami plamiste lub grudkowe, oraz zapalenie tkanki łącznej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### **Przedawkowanie**

Objawy przedawkowania treprostynilu obejmują zaczerwienienie, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty i biegunkę. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedawkowania, powinni po konsultacji z lekarzem natychmiast zmniejszyć dawkę treprostynilu, w zależności od nasilenia objawów, aż do momentu ustąpienia objawów przedawkowania. Zaleca się ostrożne dawkowanie pod kontrolą lekarza, a pacjentów należy uważnie monitorować pod względem nawrotu niepożądanych objawów. Nie jest znane antidotum.

### **Przeciwwskazania**

Do przeciwwskazań należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- choroba zarostowa żył płucnych;
- ciężka niewyrównana lewokomorowa niewydolność serca;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha);
- czynna choroba wrzodowa przewodu pokarmowego, krwawienie śródczaszkowe, uszkodzenie przewodu pokarmowego lub inny rodzaj krwawienia z przewodu pokarmowego;
- wrodzone lub nabyte wady zastawkowe serca z klinicznie znaczącymi zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym;

- ciężka postać choroby niedokrwiennej serca lub niestabilna dławica piersiowa;
- zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich sześciu miesięcy;
- ciężkie arytmie;
- epizody naczyniowo-mózgowe (np. przemijający atak niedokrwienności, udar mózgu) w ciągu ostatnich trzech miesięcy;
- jednoczesne podawanie z innymi prostanoidami.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Trepulmix przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie URPL i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów na temat oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Trepulmix (treprostynil).

Na stronie EMA odnaleziono informację, iż obowiązujący plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) zawiera wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyko wymieniono hipotensję. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się tendencje do krwawienia. Brakujące informacje dotyczą stosowania treprostynilu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek oraz jednoczesnego podawania z inhibitorami/induktorami CYP2C8<sup>4</sup>.

### **VigiBase**

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>5</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Trepulmix od czasu wprowadzenia leku na rynek to 62 774.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zgon – 5450; zmęczenie – 3946; ból w miejscu podania – 3016); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym duszność – 10071; kaszel – 4014; tętnicze nadciśnienie płucne – 2407); zaburzenia żołądka i jelit (w tym biegunka – 6541; nudności – 6182; wymioty – 3110); zaburzenia układu nerwowego (w tym ból głowy - 8222; zawroty głowy – 4049; omdlenie – 1344).

### **ADRReports**

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących treprostynil (niezależnie od wskazania) odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

**Tabela 41. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance**

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 532
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11 046
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7 626
Zaburzenia żołądka i jelit	5 961
Zaburzenia układu nerwowego	5 510
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 182
Badania diagnostyczne	4 834
Zaburzenia serca	4 401

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trepulmix-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trepulmix-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [dostęp: 28.10.2022 r.]

<sup>5</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 28.10.2022 r.]



Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 942
Zaburzenia naczyniowe	3 007
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 583
Kwestie związane z produktem	1 622
Zaburzenia psychiczne	1 385
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 294
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 290
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 275
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	793
Zaburzenia w obrębie oka	514
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	511
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	506
Zaburzenia układu immunologicznego	466
Zaburzenia ucha i błędnika	253
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	162
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	147
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	116
Uwarunkowania społeczne	110
Zaburzenia endokrynologiczne	89

Z danych na dzień 28.10.2022<sup>6</sup> r. wśród chorych stosujących treprostynil (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 11 532; zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 11 046; zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 7 626; zaburzeniami żołądka i jelit – 5 961 oraz zaburzeniami układu nerwowego – 5 510.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wśród odnalezionych wytycznych zalecany schemat postępowania w przypadku pacjentów niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego lub pacjentów z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu chirurgicznym obejmuje dożywotnie leczenie antykoagulantami u wszystkich pacjentów. Oprócz stosowania antykoagulantów optymalne leczenie CTEPH opiera się na stosowaniu diuretyków i tlenoterapii (w przypadku występowania niewydolności serca i/lub hipoksemii), a także na kontrolowanym, „niskodawkowym” treningu wysiłkowym lub rehabilitacji fizycznej. Algorytm postępowania u pacjentów z CTEPH przedstawiony w wytycznych klinicznych uwzględnia także stosowanie terapii celowanych, wśród których najczęściej wymieniane jest leczenie doustnym stymulatorem cykazy guanylowej – riocyguate, będącym lekiem zatwierdzonym do stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym PH po PEA. Z uwagi na podobieństwa histologiczne między CTEPH i PAH, wytyczne zalecają dodatkowo leczenie off label lekami standardowo stosowanymi w tętniczym nadciśnieniu płucnym. Po leczeniu farmakologicznym stosowana jest terapia interwencyjna polegająca na przeprowadzeniu balonowej angioplastyki tętnic płucnych wykonywanej w kilku sesjach wyłącznie w doświadczonych i dużych ośrodkach leczenia CTEPH. Należy przy tym podkreślić, że w niektórych wytycznych zaleca się terapię multimodalną, w której leczenie farmakologiczne i BPA są wprowadzane jednocześnie. Po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości leczenia można rozważyć przeszczepienie płuc.

W najnowszych wytycznych ESC/ERS 2022 wskazano, że treprostynil s.c. można rozważyć u pacjentów w III i IV klasie czynnościowej wg WHO z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA [IIa, B]. W dokumencie wskazano także, że u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC(riocyguate)/PDE5i, ERA lub pozajelitowych analogów prostacykliny (treprostynil) [IIb, C].

Analiza kliniczna opiera się głównie na randomizowanym badaniu klinicznym Sadushi Kolic 2019 (badanie CTREPH), w którym porównano stosowanie TRE w wysokiej dawce z TRE w niskiej dawce (odpowiadającej placebo). Badanie to zostało ocenione narzędziem zaproponowanym przez Cochrane Handbook jako badanie o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego. W AKL Wnioskodawca odniósł się także do przeglądu

<sup>6</sup>Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for TREPROSTYNIL (up to 22/10/2022) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 28.10.2022 r.]

systematycznego Chen 2021. Włączono również 3 badania kliniczne niższej jakości: Sadushi-Kolici 2012 (kohortowe, obserwacyjne, jednoośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną); Skoro-Sajer 2007 (badanie obserwacyjne, kohortowe, z historyczną grupą kontrolną) i Lang 2006 (retrospektywne, jednoramienne, otwarte). Ponadto na potrzeby porównania pośredniego włączono 2 badania, w których przedstawiono wyniki porównania RIOCI vs PLC (CHEST-1 i CHEST-2). W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca włączył dodatkowo 4 badania porównujące wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonych i monoterapii w PAH.

W badaniu randomizowanym Sadushi Kolici 2019 odnotowano istotną statystycznie zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w 24 tygodniu badania przy stosowaniu TRE (wysoka dawka) w porównaniu z TRE (niska dawka), średnia (SD): 36,26 (90,91) vs 3,83 (56,21);  $p=0,037$ . W przypadku zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w 12 tygodniu badania przy stosowaniu TRE (wysoka dawka) w porównaniu z TRE (niska dawka) nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie, średnia (SD): 32,7 (63,5) vs 27,3 (57,3);  $p=0,27$ . Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych była istotna statystycznie w grupie pacjentów przyjmujących TRE (wysoka dawka) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmującą TRE (niska dawka) ( $n=27$  (52,9%) vs  $n=9$  (18,8%);  $p=0,0019$ ). W przypadku pogorszenia stanu klinicznego, zmiany wysiłku w skali Borga oraz oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie.

W dodatkowym badaniu Skoro-Sajer 2007 przeprowadzonym wśród pacjentów z CTEPH, które uwzględnione zostało w ramach EPAR Trepulmix odnotowano istotną statystycznie zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych w 6 miesiącu wśród pacjentów stosujących TRE, średnia (SD): 59 (brak danych);  $p=0,01$  oraz poprawę klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych w 6 miesiącu ( $n=13$  (52,0%);  $p=0,001$ ). Dodatkowo wykazano istotność statystyczną 5-letniego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących TRE w porównaniu z brakiem terapii (53% vs 16%;  $p=0,02$ ).

Wynik wykonanego porównania pośredniego TRE z RIOCI w kwestii zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w 24 i 12 tygodniu wskazuje na uzyskanie większej poprawy wśród pacjentów poddanych terapii RIOCI w porównaniu do chorych leczonych TRE. W przypadku zmiany klasy czynnościowej wg WHO/NYHA wskazano na istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których odnotowano poprawę klasy czynnościowej w grupie TRE w porównaniu z RIOCI. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku skali Borga oraz oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca.

W kwestii bezpieczeństwa w badaniu CTREPH ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce (odpowiednio u 17% i 19,2% chorych). Żaden z chorych otrzymujących badaną interwencję nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (w porównaniu do 1 chorego (1,9%) z grupy kontrolnej). W czasie 24 miesięcznej obserwacji u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce odnotowano odpowiednio 2 i 1 zgon, których powodami były odpowiednio zapalenie płuc z niewydolnością prawej komory serca (ang. right heart failure), niewydolność prawokomorowa serca oraz ostre zapalenie wyrostka robaczkowego przebiegające z sepsą. Wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji występowały częściej w przypadku chorych z grupy kontrolnej względem grupy badanej (odpowiednio: 19,2% i 17%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie TRE (wysoka dawka) i 98,1% w grupie TRE (niska dawka). Większość zdarzeń niepożądanych stanowiły zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)). Najczęściej zgłaszanym TEAE był ból w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu Skoro-Sajer 2007 w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano 5 zgonów. Przyczyną zgonu u czterech chorych była niewydolność prawokomorowa, u jednego chorego odnotowano zgon z powodu raka piersi. Zgony odnotowano po średnio 27 tygodniach (zakres: 24; 36 tygodni). W grupie kontrolnej odnotowano 26 zgonów z powodu niewydolności prawokomorowej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u chorych stosujących TRE były ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji (86%), rumień w miejscu infuzji (76%) i krwaki (34%). Ponadto stwierdzono dwa przypadki ropnia w miejscu infuzji, które wymagały nacięcia chirurgicznego i leczenia antybiotykami doustnymi. Zgłaszano również przypadki przemijającej biegunki (12%), bólu szczęki (4%) oraz uderzenia gorąca (4%) o łagodnym stopniu nasilenia.

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla wykonanego porównania pośredniego ze względu na znaczącą rozbieżność pomiędzy badaniami w zakresie okresów obserwacji, dla których raportowano dane o częstotliwości zdarzeń niepożądanych.

Należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”; rodz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” oraz dodatkowo należy mieć na uwadze „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w powyższych rozdziałach populację określono w sposób szerszy od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL. W konsekwencji błędnego, w opinii Agencji, podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator. Dowody naukowe przedstawione w AKL Wnioskodawcy nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu zdefiniowanemu zapisami UPL.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

„Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce treprostynilu (Trepulmix®) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.”

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

W ramach CUA interwencje TRE+RIOC porównano ze stosowaniem RIOC w monoterapii. W CMA TRE w monoterapii porównano z RIOC w monoterapii.

##### Perspektywa

Porównania przeprowadzono 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 (pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Dla CUA przyjęto dożywni horyzont czasowy (technicznie wynoszący 35 lat). W analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy wynoszący 5 lat.

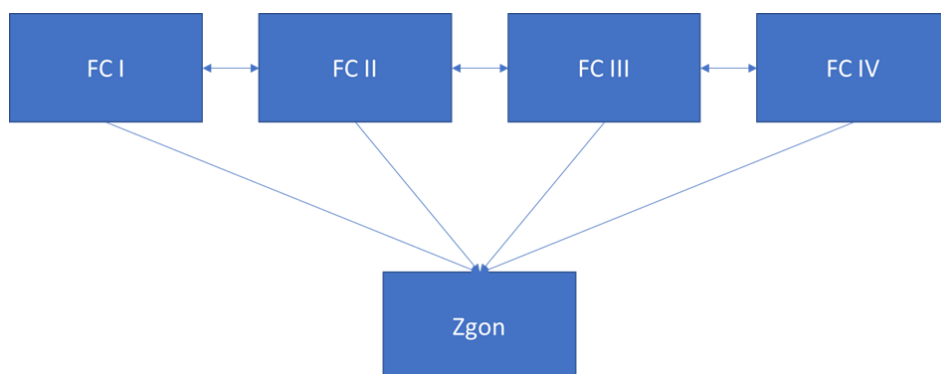
##### Model

W ramach analizy użyteczności kosztów Wnioskodawca przedłożył model Markowa wykonany w programie Microsoft Excel. Model opierający się na pięciu głównych stanach zdrowia reprezentujących postęp choroby od łagodnego nasilenia do śmierci, opartych na klasach czynnościowych WHO. Uwzględniono prawdopodobieństwa przejść między klasami czynnościowymi wg WHO.

Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności. Nie uwzględniono możliwości występowania zdarzeń niepożądanych.

W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący 4 tygodnie. Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu. Modelowano przebieg leczenia u jednego uśrednionego pacjenta.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 1. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy. Porównanie TRE+RIOC vs RIOC

Na potrzeby analizy minimalizacji kosztów Wnioskodawca przedstawił prosty model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel, w którym analizowano wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów

Początkowy rozkład chorych według klas czynnościowych przyjęto na podstawie badania CTREPH. Pozostałe parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Parametry kliniczne wykorzystane w AE Wnioskodawcy

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
Średni wiek [lata]	64	Charakterystyka pacjentów z badania CTREPH
Odsetek kobiet	47%	
Masa ciała	78,7 kg	

### Skuteczność kliniczna

Dane dot. skuteczności klinicznej dla porównania TRE+RIOC vs RIOC w ramach przeprowadzonej CUA zaczerpnięto z przeglądu systematycznego z metaanalizą Lajoie 2016 (wyniki przedstawiono w rozdziale 9. „Uzupełniająca ocena skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii” AKL Wnioskodawcy). W pracy Lajoie 2016 przedstawiono ocenę skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii (szeregu leków) w leczeniu chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Wnioskodawca wskazuje iż, „(...) tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) to choroby o podobnej etiologii i zbliżonym obrazie klinicznym.”

Do modelowania skuteczności TRE+RIOC vs RIOC wykorzystano punkty końcowe: pogorszenie klasy czynnościowej wg WHO i poprawa klasy czynnościowej wg WHO z pracy Lajoie 2016.

Przyjęto, iż poprawa związana z przechodzeniem do niższych klas czynnościowych wg WHO będzie utrzymywać się do 52 tygodnia.

W analizie pierwszy moment oceny skuteczności leczenia TRE+RIOC lub RIOC odbywać się będzie w 6 miesiącu.

CMA przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego TRE vs RIOC, którego wyniki zaprezentowano w rozdz. 4.2.1. „Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”. Porównanie pośrednie wykonano dla parametrów dot. skuteczności klinicznej, nie przeprowadzono porównania dla wyników dot. bezpieczeństwa. W ramach CMA uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych terapii.

W celu przeprowadzenia modelowania przebiegu choroby dla porównania TRE+RIOC vs RIOC uwzględniono następujące parametry efektywności terapii:

- częstość poprawy klasy czynnościowej wg WHO w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię;
- częstość pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię;
- śmiertelność.

Dodatkowo Wnioskodawca wskazał, że: „Macierz przejść między stanami w modelu (a więc pomiędzy klasami czynnościowymi wg WHO) w ramieniu komparatora (monoterapia RIOC) została przyjęta na podstawie wyników próby klinicznej CHEST-1, w której w okresie obserwacji równym 16 tygodni (faza zaślepienia) porównywano RIOC vs PLC w leczeniu nieoperacyjnego bądź nawracającego CTEPH. W analizie przyjęto, iż z uwagi na konieczność dołączenia kolejnego leku w terapii (w tym przypadku TRE do RIOC) do dotychczas stosowanego wykazywany jest brak korzyści terapeutycznych z dalszego leczenia w ramach monoterapii. Stąd w przypadku szacowania przejść między stanami w modelu nie brano pod uwagę wyników dla ramienia RIOC z badania CHEST-1 a wyniki dla ramienia PLC. Wiąże się to z faktem, iż korzyść z leczenia RIOC określona na podstawie badania CHEST-1 nie może zostać przypisano leczeniu, które wymaga dodania kolejnego leku z uwagi

na niesatysfakcjonujące dotychczasowe leczenie. W ramieniu PLC po 16 tygodniach badania CHEST-1 zaobserwowano, iż 15% polepszyło a 7% pogorszyło swój wynik w klasie czynnościowej wg WHO (w ramieniu RIOCI odpowiednio 33% i 5%). Na tej podstawie skonstruowano macierz przejść między stanami w ramieniu komparatora, przeliczając prawdopodobieństwa zaczerpnięte z badania CHEST-1 (mierzone w 16. tygodniu) na prawdopodobieństwa w cyklu (4-tygodniowe).”

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – skuteczność kliniczna**

Parametr	Wartość		Założenia i źródła
<b>Skuteczność kliniczna</b>			
Częstość poprawy klasy czynnościowej wg WHO w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię	RR = 1,19		Lajoie 2016
Częstość pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną vs stosujących monoterapię	RR = 0,84		
Prawdopodobieństwo śmierci na cykl	FC I/II	0,003	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie Taniguchi 2019. W modelu dostosowano również wzrost prawdopodobieństwa zgonu związanego z wiekiem, tj. uwzględniono przeżycie chorych w populacji generalnej na podstawie tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (dane za rok 2020),
	FC III/IV	0,010	

#### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków;
- koszty leczenia przeciwzakrzepowego;
- koszt hospitalizacji;
- koszt wizyt ambulatoryjnych;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego.

Wielkość dawek TRE przyjmowanych przez pacjentów określono na podstawie ChPL Trepulmix, natomiast RIOCI na podstawie ChPL Adempas.

W tabeli poniżej przedstawiono dane kosztowe uwzględnione w modelach Wnioskodawcy.

**Tabela 44. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy**

Parametr	Wartość [PLN]		Założenia i źródła
<b>Koszty leków</b>			
Cena hurtowa brutto Trepulmix (treprostynil)	2,5 mg/ml, 10 ml	[redacted]	[redacted]
	5 mg/ml, 10 ml	[redacted]	
	10 mg/ml, 10 ml	[redacted]	
Koszt RIOCI [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość [PLN]		Założenia i źródła
<b>Koszty leczenia przeciwzakrzepowego</b>			
Koszt w cyklu - perspektywa płatnika publicznego	3,93		Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdanie NFZ za rok 2020
Koszt w cyklu - perspektywa wspólna	9,41		
<b>Koszty hospitalizacji</b>			
Koszt na cykl podczas terapii TRE+RIOCI			Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie Lajoie 2016 oraz sprawozdań NFZ za rok 2020
Koszt na cykl podczas terapii RIOCI			
Koszt hospitalizacji związany z rozpoczęciem leczenia TRE	486,72		
<b>Koszt wizyt ambulatoryjnych</b>			
Koszt wizyt ambulatoryjnych w cyklu	25,56		Na podstawie Zarządzenia programu lekowego
<b>Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia</b>			
Koszt świadczeń diagnostycznych w cyklu	86,80		Na podstawie Zarządzenia programu lekowego
<b>Koszt leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego</b>			
Koszt na cykl	p. NFZ	873,97	Oszacowanie Wnioskodawcy na podstawie danych NFZ oraz pracy Schweikert 2014 (praca dot. Demografii, charakterystyki klinicznej, wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty pacjentów z przewlekłym zakrzepowatorem nadciśnieniem płucnym: wyniki retrospektywne z sześciu krajów Europy Zachodniej).
	p. Wspólna	879,62	

### Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed). W wyniku przeglądu odnaleziono publikację Koegh 2007 dot. oceny jakości życia w tętnicznym nadciśnieniu płucnym podczas leczenia za pomocą bozentanu.

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej Wnioskodawcy.

**Tabela 45. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Użyteczność w stanie FC I	0,73	Koegh 2007
Użyteczność w stanie FC II	0,67	
Użyteczność w stanie FC III	0,60	
Użyteczność w stanie FC IV	0,52	

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej CUA uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach CMA, ze względu na przyjęty horyzont czasowy wynoszący 5 lat, dyskontowano koszty na poziomie 5%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki CUA dla porównania TRE+RIOCI vs RIOCI

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy - porównanie TRE+RIOCI vs RIOCI – p. NFZ

Parametr	TRE+RIOCI	RIOCI	TRE+RIOCI vs RIOCI

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy - porównanie TRE+RIOCI vs RIOCI – p. Wspólna

Parametr	TRE+RIOCI	RIOCI	TRE+RIOCI vs RIOCI

Wyniki CMA dla porównania TRE vs RIOCI

Tabela 48. Wyniki analizy Wnioskodawcy - porównanie TRE vs RIOCI

Parametr	TRE	RIOCI	TRE vs RIOCI
p. NFZ			
Koszty całkowite [PLN]			
p. Wspólna			
Koszty całkowite [PLN]			



## 5.2.2. Wyniki analizy progowej



Ceny progowe dla wnioskowanej technologii, przy której inkrementalna wartość kosztów różniących równa się zero, przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 49. Ceny progowe dla porównania TRE vs RIOG – dla CMA



W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości TRE nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

<sup>7</sup> 166 758 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Modelowanie kosztów i wyników zdrowotnych</b>				
Modelowanie skuteczności RIOC w pierwszych 16 tygodniach leczenia	Uwzględnienie możliwości poprawy stanu zdrowia w pierwszych 16 tygodniach leczenia	Brak uwzględnienia możliwości poprawy stanu zdrowia w pierwszych 16 tygodniach leczenia	Alternatywny sposób modelowaniu skuteczności w ramieniu komparatora	Założenie na podstawie CHEST-1
Modelowanie skuteczności TRE+RIOC po okresie pierwszych 52 tygodniach leczenia	Brak uwzględnienia możliwości pogorszenia stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Uwzględnienie możliwości pogorszenia stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Alternatywny sposób modelowaniu skuteczności w ramieniu interwencji	Założenie na podstawie Skoro-Sajer 2007
Modelowanie skuteczności TRE+RIOC po okresie pierwszych 52 tygodniach leczenia	Brak uwzględnienia możliwości poprawy stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Uwzględnienie możliwości poprawy stanu zdrowia w okresie po pierwszych 52 tygodniach leczenia	Alternatywny sposób modelowaniu skuteczności w ramieniu interwencji	Założenie na podstawie Skoro-Sajer 2007

Tabela 51. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości p. NFZ - CUA



Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Klasyfikacja		Klasyfikacja		Klasyfikacja
			Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
[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]

Tabela 52. Wyniki kierunkowej analizy wrażliwości p. NFZ - CMA

Nazwa leku	Kod ATC	Kod NCP	Klasyfikacja		Klasyfikacja		Klasyfikacja
			Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
[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]

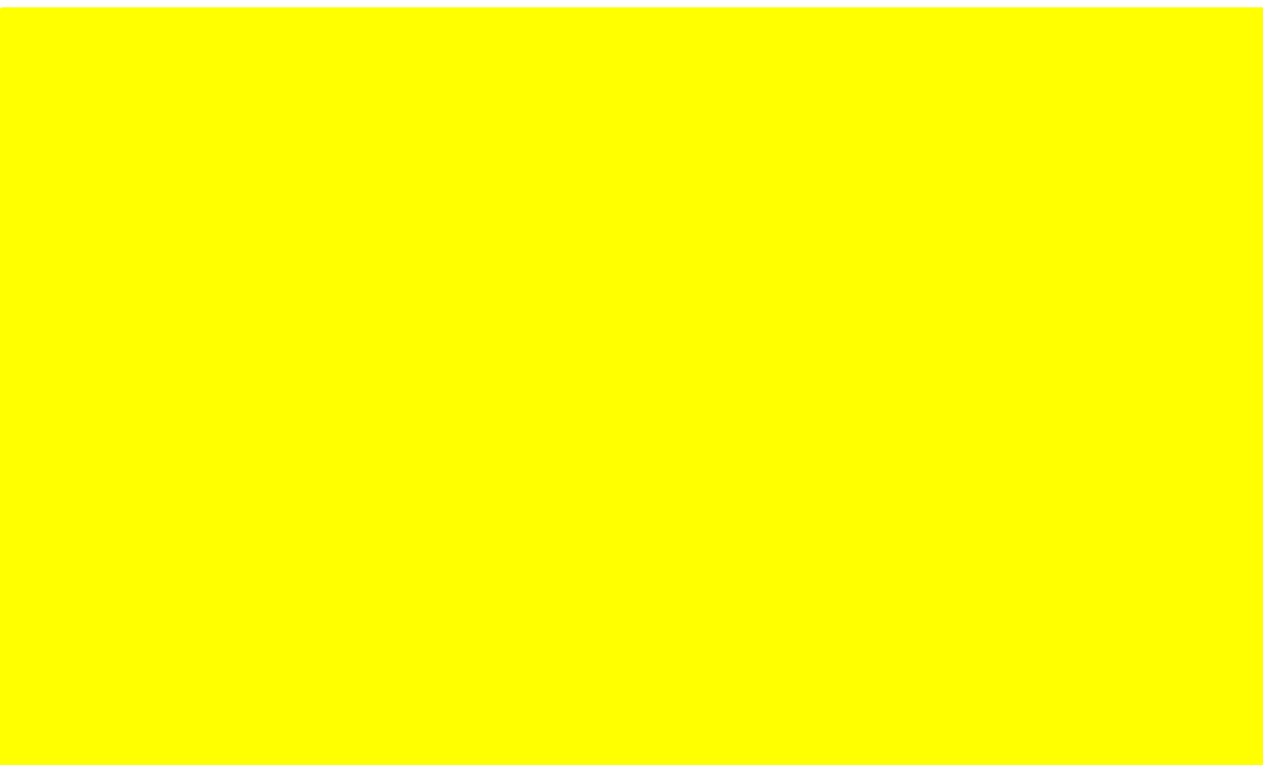
### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej (dot. charakterystyki populacji, skuteczności terapii oraz wartości użyteczności stanów zdrowia). W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 1 000 symulacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

**Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania TRE+RIOC vs RIOC**



[Redacted text]



**Rysunek 5. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania TRE+RIOC vs RIOC**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populację zdefiniowano zgodnie z zapisami ChPL Trepulmix Określona w ten sposób populacja jest szersza od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL Należy dodatkowo mieć na uwadze ograniczenia przedstawione „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Trepulmix (treprostynil) są zgodne z aktualną ChPL. Należy wskazać, że w ChPL Trepulmix nie odniesiono się do stosowania TRE w skojarzeniu z RIOCI, a także, iż ChPL Adempas (riocyguat) nie odnosi do możliwości stosowania RIOCI z wnioskowaną technologią medyczną, jednocześnie brak jest zapisu wprost zabraniającego stosowania RIOCI w ramach terapii skojarzonej.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo, w ramach porównania TRE vs RIOCI wykonano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE/TAK	Dla porównania TRE+RIOCI vs RIOCI wyniki zaczerpnięto z uzupełniającej oceny skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii przedstawionej w AKL Wnioskodawcy. Dla porównania TRE vs RIOCI wyniki oparto o przegląd systematyczny.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywni horyzont czasowy dla CUA oraz 5-letni dla CMA.
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	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”



- „Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania CTREPH związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.”
- „Macierz przejść między stanami w modelu (a więc pomiędzy klasami czynnościowymi wg WHO) w ramieniu komparatora (monoterapia RIOC) została przyjęta na podstawie wyników próby klinicznej CHEST-1, w której w okresie obserwacji równym 16 tygodni (faza zaślepienia) porównywano RIOC vs PLC w leczeniu nieoperacyjnego bądź nawracającego CTEPH. W analizie przyjęto, iż z uwagi na konieczność dołączenia kolejnego leku w terapii (w tym przypadku TRE do RIOC) do dotychczas stosowanego wykazywany jest brak korzyści terapeutycznych z dalszego leczenia w ramach monoterapii. Stąd w przypadku szacowania przejść między stanami w modelu nie brano pod uwagę wyników dla ramienia RIOC z badania CHEST-1 a wyniki dla ramienia PLC. Wiąże się to z faktem, iż korzyść z leczenia RIOC określona na podstawie badania CHEST-1 nie może zostać przypisano leczeniu, które wymaga dodania kolejnego leku z uwagi na niesatysfakcjonujące dotychczasowe leczenie. Założono, iż korzyść związana z polepszeniem stanu zdrowia (przejście do niższej klasy czynnościowej) będzie obserwowana tylko w ciągu pierwszych 16. tygodni leczenia, po tym okresie przyjęto, iż przejścia do stanów oznaczających poprawę stanu zdrowia nie są możliwe – pacjent może tylko pozostawać w dotychczasowym stanie lub mogło nastąpić pogorszenie stanu zdrowia.”
- „Relatywny efekt zdrowotny z wprowadzenia terapii skojarzonej (TRE + RIOC) uzyskano poprzez modyfikację początkowej macierzy przejść między stanami w modelu dla komparatora o wartości wskaźników RR (na podstawie pracy Lajoie 2016) i oszacowanie macierzy przejść w ramieniu interwencji wnioskowanej. Uznano, iż ekstrapolacja wyników z prób klinicznych przeprowadzonych na chorych z PAH na wyniki osiągnięte przez chorych z CTEPH jest zasadna z uwagi na fakt, iż zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne i PAH, to choroby bardzo podobne histologicznie, co stanowi uzasadnienie dla stosowania w przebiegu CTEPH terapii medycznych specyficznych dla PAH.”
- „Z uwagi na fakt, iż wyniki badań włączonych do metaanalizy Lajoie 2016 dotyczyły okresu obserwacji w większości przypadku nie dłuższego niż 16 tygodni, nie da się wysnuć jednoznacznych wniosków na temat przewagi w skuteczności klinicznej związanej z długotrwałym stosowaniem terapii skojarzonej vs monoterapii. Niemniej na podstawie badania Skoro-Sajer 2007 przyjęto, iż poprawa związana z przechodzeniem do niższych klas czynnościowych wg WHO wskutek leczenia z wykorzystaniem TRE będzie utrzymywać się do 52 tygodnia.”
- „Zgodnie z wynikami metaanalizy Lajoie 2016 nie wykazano różnic w przeżyciu chorych pomiędzy stosowaniem terapii skojarzonej a monoterapią. W celu określenia przeżycia chorych z CTEPH zebrano informacje z literatury, w której opisano długoterminowe wyniki obserwacji chorych z CTEPH pod kątem przeżycia. Większość chorych w odnalezionych badaniach przyjmowała leki zarejestrowane w leczeniu PAH. Śmiertelność wyznaczono zatem w oparciu o odnalezione badania.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce treprostynilu w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Oceniając przeprowadzoną analizę CUA jak i CMA należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”; rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” oraz dodatkowo należy mieć na uwadze „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w powyższych rozdziałach populację określono w sposób szerszy od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL. W konsekwencji błędnego, w opinii Agencji, podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator. Dowody naukowe przedstawione w AKL Wnioskodawcy nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu zdefiniowanemu zapisami UPL. Brak jest danych dot. zastosowania TRE+RIOC w leczeniu CTEPH.

Dla porównania z TRE+RIOC vs RIOC wykonano analizę kosztów-użyteczności. Dane dot. skuteczności klinicznej dla porównania TRE+RIOC vs RIOC w ramach przeprowadzonej CUA zaczerpnięto z przeglądu systematyczny Lajoie 2016 (wyniki przedstawiono w rozdziale 9. „Uzupełniająca ocena skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii” AKL Wnioskodawcy). W pracy Lajoie 2016 przedstawiono ocenę skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii (szeregu leków) w leczeniu chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Wnioskodawca wskazuje iż, „(...) tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) to choroby o podobnej etiologii i zbliżonym obrazie klinicznym.”

Tym samym uwzględnione dowody dot. skuteczności, które nie odpowiadają ocenianej populacji, interwencji oraz błędnie przyjętemu komparatorowi.

W kontekście porównania TRE vs RIOG wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania pośredniego (zarówno przeprowadzonego *de novo* w ramach AKL Wnioskodawcy jak i przedstawionej metaanalizy sieciowej zaprezentowanej w pracy Chen 2021). Przedstawione porównanie cechuje duża niepewność ze względu na znaczną heterogeniczność badań CTREPH oraz badań CHEST. Jednakże w kontekście błędnie przyjętego komparatora, porównanie jest bezzasadne (nie odnosi się do omawianego problemu zdrowotnego zdefiniowanego poprzez zapisy UPL).

Podsumowując, błędnie zdefiniowano populację, przedstawione dowody nie dotyczą ocenianej interwencji w populacji docelowej oraz przyjęto błędny komparator. W konsekwencji przedstawioną analizę ekonomiczną cechuje niska wiarygodność i nie można na jej podstawie wnioskować o skuteczności treprostynilu we wnioskowanej populacji zdefiniowanej zapisami UPL.

#### Inne

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Wszystkie dane wykorzystane w analizie pochodzą z opublikowanych źródeł.

### **5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej**

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez: testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu, analizowanie wyników symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów lub nierealnych wartości tych parametrów.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych.

W ramach walidacji konwergencji autorzy analizy Wnioskodawcy porównali wyniki przedstawione w niniejszej AWA z wynikami publikacji Delcroix 2016, prezentującej wyniki długoterminowego, prospektywnego, międzynarodowego badania opartego na rejestrze nowo zdiagnozowanych chorych z CTEPH, gdzie wykazano, iż zarówno u chorych operacyjnych jak i nieoperacyjnych terapia farmakologiczna ukierunkowana na leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego nie wpływa istotnie na przeżycie. Wyniki odnalezionej pracy można uznać za zbliżone do prezentowanych w niniejszej AE.

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

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

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce treprostynilu w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Dla porównania TRE+RIOC vs RIOC przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), natomiast dla porównania TRE w monoterapii z RIOC wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Dane dot. skuteczności klinicznej dla porównania TRE+RIOC vs RIOC w ramach przeprowadzonej CUA zaczerpnięto z przeglądu systematyczny Lajoie 2016 (wyniki przedstawiono w rozdziale 9. „Uzupełniająca ocena skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii” AKL Wnioskodawcy). W pracy Lajoie 2016 przedstawiono ocenę skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii (szeregu leków) w leczeniu chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Wnioskodawca wskazuje iż, „(...) tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) to choroby o podobnej etiologii i zbliżonym obrazie klinicznym.”

CMA przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego TRE vs RIOC, której wyniki zaprezentowano w rozdz. 4.2.1. „Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”. Porównanie pośrednie wykonano parametrów dot. skuteczności klinicznej, nie przeprowadzono porównania dla wyników dot. bezpieczeństwa. W ramach CMA uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych terapii.

Oceniając przeprowadzoną analizę CUA jak i CMA należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”; rodz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” oraz dodatkowo należy mieć na uwadze „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w powyższych rozdziałach populację określono w sposób szerszy od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL. W konsekwencji błędnego, w opinii Agencji, podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator. Dowody naukowe przedstawione w AKL Wnioskodawcy nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu zdefiniowanemu zapisami UPL. Brak jest danych dot. zastosowania TRE+RIOC w leczeniu CTEPH. Podsumowując, błędnie zdefiniowano populację, przedstawione dowody nie dotyczą ocenianej interwencji w populacji docelowej oraz przyjęto błędny komparator. W konsekwencji przedstawioną analizę ekonomiczną cechuje niska wiarygodność i nie można na jej podstawie wnioskować o skuteczności treprostynilu we wnioskowanej populacji zdefiniowanej zapisami UPL.

## 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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych treprostynilu (Trepulmix, TRE) w postaci roztworu do infuzji w ramach proponowanego programu lekowego dotyczącego leczenia dorosłych pacjentów chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH). W ramach AWB Wnioskodawcy oceniono również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Trepulmix w przedstawionym wskazaniu.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (założenie realizacji proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii od stycznia 2023 do grudnia 2024).

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Trepulmix ze środków publicznych w ramach odrębnej grupy limitowej we wnioskowanym programie lekowym leczenia dorosłych chorych z CTEPH. Wniosek dotyczy rozszerzenia dostępu do nowej terapii w leczeniu pacjentów z CTEPH, która będzie stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią doustną riocyguatem - RIOG, jedyną substancją czynną refundowaną w programie lekowym B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

##### Populacja

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Trepulmix dotyczącym leczenia dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne:

- w III lub w IV klasie czynnościowej wg WHO oraz
- z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Trepulmix nie jest refundowany ze środków publicznych w populacji docelowej, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia Trepulmix będzie finansowana ze środków publicznych w ramach UPL.

## Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym w rozważanym wskazaniu refundowany jest jeden lek, tj. riociguat w ramach programu lekowego B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Do obowiązującego programu kwalifikują się dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH po zabiegu operacyjnym w II lub III klasie czynnościowej według WHO.

W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty analizy podstawowej: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny, które oparto o kluczowe założenia związane z szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej.

Analiza wpływu na budżet zawiera również jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja docelowa

Wskazania określone we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego produktu leczniczego definiowane są przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego leczenia CTEPH. W opracowanym projekcie programu lekowego uwzględniono możliwość stosowania leku Trepulmix zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym:

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie odnalezionych źródeł danych: epidemiologicznych i obserwacyjnych, danych refundacyjnych dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED]

- dane epidemiologiczne dotyczące średnich wartości wskaźników chorobowości i zapadalności w krajach europejskich przedstawione w publikacjach *Kramm 2018, Radegran 2016, Kigitovica 2019, Hoeper 2016, Leber 2021* oraz dane GUS związane z liczebnością populacji polskiej, posłużyły do określenia liczby dorosłych pacjentów z CTEPH oraz rocznej zapadalności na CTEPH w Polsce;
- europejskie dane rejestrowe (*Quadery 2018, Papke-Zaba 2011, Delcroix 2016, Darocha 2017, Nishimura 2013, Skoro-Sajer 2007, Byrnes 2013*) oraz dane dotyczące charakterystyki pacjentów z CTEPH zarejestrowanych w ośrodkach leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce (*Siennicka 2019*) posłużyły do określenia odsetka chorych nieoperacyjnych (chorzy, u których endarterektomia płucna – PEA, nie jest możliwa do przeprowadzenia z uwagi na dystalne położenie niedrożnych naczyń płucnych, a także chorzy, u których operacja jest technicznie możliwa, ale u których w ramach kwalifikacji określono zbyt wysoki stosunek ryzyka do korzyści związanych z PEA bądź nie uzyskano zgody pacjenta na przeprowadzenie zabiegu); odsetek chorych nowo zdiagnozowanych z CTEPH nieoperacyjnych utożsamiono z odsetkiem podanym publikacji *Kramm 2018*;
- publikacje, w których raportowano odsetki chorych z przetrwałym lub nawracającym CTEPH po operacji (*Mathai 2016, Siennicka 2019, Condliffe 2008, Mayer 2010, Auger 2009, Darocha 2017, Skoro-Sajer 2007*) posłużyły do określenia średniego odsetka chorych z przetrwałym lub nawracającym CTEPH po zabiegu operacyjnym;
- doniesienia literaturowe (*Pepke-Zaba 2011, Quadery 2018, Condliffe 2008, Siennicka 2019, Delcroix 2016*), w których przedstawiono rozkład populacji względem klas czynnościowych u chorych nieoperacyjnych z CTEPH wzięto pod uwagę w celu wyznaczenia średniego odsetka chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym/nawracającym CTEPH w III/IV klasie czynnościowej według WHO;
- w celu określenia prawdopodobnego potencjału wielkości populacji docelowej w warunkach rzeczywistych, wzięto pod uwagę dodatkowo liczebność populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym, tj. z nieoperacyjnym lub przetrwałym/nawracającym CTEPH po zabiegu chirurgicznym w klasie czynnościowej III lub IV według WHO [REDACTED]; dodatkowo uwzględniono dane z okresowych sprawozdań NFZ za rok 2020 dotyczące liczby pacjentów leczonych riocyguatem w ramach istniejącego programu wielolekowego B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, gdzie w ramach programu kwalifikują się dorośli chorzy z nieoperacyjnym lub przetrwałym CTEPH po zabiegu operacyjnym w II lub III klasie czynnościowej według WHO.

Biorąc pod uwagę uzyskane oszacowania populacyjne na podstawie przedstawionych wyżej źródeł, w ostatecznej kalkulacji liczebność populacji docelowej Wnioskodawca przyjął:

#### Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

## Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące porównywane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W AWB wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej. Wygenerowane w modelu dla analizy ekonomicznej wyniki obejmują:

- koszty leków (zużycie treprostynilu i riocyguatu w zależności od etapu leczenia oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków);
- koszty leczenia przeciwzakrzepowego (do przewlekłego stosowania wśród pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH)
- koszt hospitalizacji (hospitalizacja związana z wykonaniem programu oraz z rozpoczęciem leczenia i dostosowaniem dawki treprostynilu);
- koszt wizyt ambulatoryjnych (przyjęcie ambulatoryjne związane z wykonaniem programu);
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (świadczenia związane z diagnostyką);
- koszty leczenia po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego (wizyty szpitalne i ambulatoryjne oraz leczenie wspomagające, tj. tlenoterapia, blokery kanału wapniowego, digoksyna, leczenie przeciwzakrzepowe, diuretyki).

Bezpośrednio w ramach analizy wpływu na budżet określono wyłącznie koszt leków, czyli koszt stosowania porównywanych interwencji: zużycie treprostynilu i riocyguatu w zależności od etapu leczenia (dawkowanie) oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków:

### Treprostynil:

- zużycie treprostynilu na pacjenta (AWB Wnioskodawcy, str. 28, Tabela 8): wyniki z modelu wygenerowane zostały dla przyjętego dawkowania w pierwszych 24. tygodniach w badaniu klinicznym CTREPH (interpolując wielkość dawki w tygodniach nie określonych w tabeli), a następnie wykorzystano dane z badania klinicznego w fazie kontrolnej u pacjentów z CTEPH przedstawione w ChPL Trepulmix na temat osiągniętej średniej dawki w 12., 24. i 48. miesiącu (również interpolując dawkę w okresach przejściowych) (wariant podstawowy), a także przy założeniu schematu dawkowania opisanego w ChPL Trepulmix (warianty analizy wrażliwości).
- ceny poszczególnych prezentacji leku (AWB, str. 29, Tabela 9): cenę zbytu netto poszczególnych prezentacji leku [redacted] oraz wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto, z uwagi na liniową cenę poszczególnych prezentacji leków wyznaczono koszt wnioskowanej technologii za mg w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie.

### Riocyguat:

- zużycie riocyguatu na pacjenta (AWB, str. 30, Tabela 11): wyniki z modelu wygenerowane zostały dla przyjętego schematu dawkowania na podstawie ChPL Adempas.
- ceny poszczególnych prezentacji leku (AWB, str. 31, Tabela 12): z uwagi na to, że riocyguat jest obecnie finansowany urzędową cenę zbytu, cenę hurtową leku, limit finansowania oraz koszt za mg przyjęto zgodnie z oficjalnymi cenami zamieszczonymi w wykazie leków refundowanych. [redacted]

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, iż koszt terapii będzie wzrastał wraz ze zwiększaniem dawki zgodnym ze schematem przyjętym na podstawie ChPL Adempas, uwzględniając oszacowany koszt za mg riocyguatu zgodnie z danymi NFZ.

W przypadku pozostałych kategorii kosztowych wykorzystano bezpośrednio wyniki modelu z analizy ekonomicznej, a następnie przeprowadzono modelowanie i podsumowanie kosztów leczenia.

Przeprowadzona adaptacja wyników modelu z analizy ekonomicznej wymagała przyjęcia pewnych założeń:

- w analizie wpływu na budżet koszty naliczono zgodnie z prawdopodobieństwami przejść między kolejnymi stanami zdrowia (pięć stanów zdrowia reprezentujących postęp choroby od łagodnego nasilenia do śmierci, opartych na klasach czynnościowych WHO);
- przyjęto, że roczny koszt leczenia odpowiada średniorocznemu kosztowi z modelu obliczonemu dla horyzontu 2 lat – zarówno w ramieniu treprostynilu, jak i w ramieniu riocyguatu, przy czym uwzględniono modelowanie związane przeżyciem oraz dyskontynuacją leczenia w czasie;
- w analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku.

Koszty oszacowane w wyniku przeprowadzonego w analizie ekonomicznej modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet w podziale na terapię RIOCI vs RIOCI+TRE przedstawiono w rozdziale 2.6.3. AWB Wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

\*zgodnie ze Sprawozdaniem NFZ za rok 2020 obecnie treprostynil (leki Remodulin® i Tresuvi®) jest w Polsce stosowany w programie lekowym B.31. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z bosentanem i sildenafilem u dorosłych chorych oraz chorych poniżej 18 roku życia w leczeniu II rzutu choroby

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej wyznaczono biorąc pod uwagę oszacowaną liczebność populacji docelowej właściwej dla 1. roku refundacji. Uwzględniono dodatkowo udziały w rynku riocyguatu oraz koszt stosowania substancji czynnej analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego (chorzy mogą być leczeni tylko riocyguatem, koszt w zależności od roku rozpoczęcia terapii został uśredniony).

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej –



[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]

- z [redacted]

[redacted]

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariacie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

**Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej –**

[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]



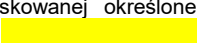

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Tabela 58. 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?	?	Komentarze dot. liczebności populacji zawarto w rozdziale 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Należy jednak podkreślić, że z uwagi na długość terapii porównywanymi interwencjami (leczenie przewlekłe), wyniki i koszty terapii będą ujawniać się w ciągu całego życia chorego, dodatkowo obserwowane będzie narastanie pacjentów w czasie. Biorąc pod uwagę powyższe, przyjęty 2-letni horyzont czasowy może być niewystarczający w celu przedstawienia pełnego wpływu na budżet wprowadzenia wnioskowanej technologii medycznej do refundacji.
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?	?	  Udziały w rynku technologii wnioskowanej określone przez wnioskodawcę na podstawie  przy braku odpowiednich dowodów naukowych pozostają niepewne.
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?	?	Wnioskowany lek nie jest aktualnie refundowany.  Należy przy tym zwrócić uwagę, że oszacowania populacyjne wnioskodawcy oparto na rzeczywistych danych pochodzących ze sprawozdań NFZ w zakresie liczby leczonych riociguatem w ramach istniejącego programu lekowego. Wartości liczbowe ekstrahowane przez Wnioskodawcę ze sprawozdań NFZ były zbliżone do danych NFZ pozyskanych w trakcie prac analitycznych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[Redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB: (minimalny i maksymalny), które oparto o kluczowe założenia związane z szacowaną na kolejne lata wielkością populacji docelowej. AWB zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki (przyjęcie wartości skrajnych i alternatywnych wartości).

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

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 6. AWB Wnioskodawcy):

- Zużycie technologii medycznych oszacowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego. Koszty naliczono zgodnie z prawdopodobieństwami przejść między kolejnymi stanami na podstawie modelu ekonomicznego w związku z czym ograniczenia dotyczące modelowania oraz szacowania kosztów występujące w Analizie ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy. Niniejsza analiza wpływu na budżet wykorzystuje jedynie wyniki kosztowe uwzględniające przyjęty 2-letni horyzont czasowy, w związku z czym z modelu ekonomicznego uwzględniane są tylko pierwsze 2 lata leczenia.

#### Komentarz Agencji:

Przedłożona przez Wnioskodawcę analiza wpływu na budżet oparta jest na założeniach i oszacowaniach analizy ekonomicznej (koszty uwzględnione w ramach AWB zostały zaimplementowane z oszacowań modelu ekonomicznego), z tego względu ograniczenia opisane w ramach analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w przypadku analizy wpływu na budżet.

W kategorii kosztowej dotyczącej zużycia riocyguatu, jako składowej kosztu różniącego związanego ze stosowaniem leku, uwzględnionej w AWB Wnioskodawcy, założono, że dawkowanie riocyguatu określone w ChPL Adempas oraz w programie lekowym B.74, jest tożsame z dawkowaniem tego leku w warunkach

rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie CHEST-1 i CHEST-2). Należy zwrócić uwagę, że w badaniu CHEST-1 (Ghofrani 2013) nie wszyscy pacjenci (23%) przyjmowali tożsamą dawkę leku określoną w ChPL Adempas. W opinii Agencji rzeczywiste dawkowanie riociguatu powinno być uwzględnione w ramach analizy podstawowej oszacowań kosztów AWB.

Z uwagi długość terapii porównywanymi interwencjami (leczenie przewlekłe), wyniki i koszty terapii będą ujawniać się w ciągu całego życia chorego, dodatkowo obserwowane będzie narastanie pacjentów w czasie. Przyjęty 2-letni horyzont czasowy uwzględniający tylko pierwsze 2 lata leczenia może być niewystarczający w celu przedstawienia pełnego wpływu na budżet wprowadzenia wnioskowanej technologii medycznej do refundacji.

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

Populacja docelowa zdefiniowana w AWB Wnioskodawcy nie jest zgodna z populacją, w której wnioskowana technologia może być stosowana zgodnie z kryteriami kwalifikacji uzgodnionego programu lekowego:

W ramach analizy populację zdefiniowano zgodnie z zapisami ChPL Trepulmix, tj. w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) w III lub w IV klasie czynnościowej wg WHO oraz z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, w celu poprawy wydolności wysiłkowej, rozszerzając ją dodatkowo [redacted]

W charakterystyce populacji docelowej uwzględniono pacjentów z nieoperacyjnym lub przetrwałym/nawracającym CTEPH po zabiegu chirurgicznym w klasie czynnościowej [redacted] III lub IV według WHO, [redacted]

[redacted] Zdefiniowana w ten sposób populacja docelowa nie spełnia wszystkich kryteriów kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego oraz jest szersza [redacted]

[redacted] co wpływa na niepewność dot. szacunków liczebności populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy.

Nieuwzględnienie w aspektach etycznych i społecznych szczególnych wymogów stosowania wnioskowanej technologii medycznej:

Zgodnie z ChPL Trepulmix, wszyscy pacjenci muszą być przeszkoleni w zakresie czynności związanych z podawaniem produktu leczniczego, tj. przygotowania zbiornika do infuzji treprostynilu oraz napełniania przewodu doprowadzającego infuzję i ich połączenia. Pracownik medyczny odpowiedzialny za leczenie musi upewnić się, że pacjent jest w pełni przeszkolony i ma kompetencje do korzystania z wybranego urządzenia do infuzji. Pacjentowi należy także udostępnić pisemne wskazówki producenta pompy lub specjalnie dostosowane porady przepisującego lekarza. Zgodnie z powyższym, stosowanie technologii wnioskowanej nakłada szczególne wymogi, takie jak konieczność szczególnego informowania pacjenta, co nie zostało uwzględnione przy ocenie aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Ograniczenie w przestrzeganiu zaleceń dotyczących podawania produktu leczniczego:

Zgodnie z ChPL Trepulmix, w randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu rejestracyjnym średnia wieku pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub trwałym albo nawracającym CTEPH po endarterektomii płucnej wynosiła 64 lata. Szczególne wymogi dotyczące samodzielnej obsługi i programowania pompy oraz podłączenia i obsługi zestawu do infuzji przez pacjenta mogą stanowić ograniczenie w przestrzeganiu zaleceń dotyczących podawania produktu leczniczego u chorych w wieku podeszłym i skutkować przerwami w podawaniu wnioskowanego produktu leczniczego w tej grupie wiekowej pacjentów.

Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana:

Przy oszacowaniu odsetka chorych z CTEPH nieoperacyjnych w dalszej kalkulacji liczebności chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, uwzględniono dane dotyczące populacji polskiej (Siennicka 2019). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, analitycy Agencji odnaleźli dodatkową publikację Kopeć 2021, w której zawarto informację na temat odsetka chorych z przetrwałym CTEPH wynoszącego 46% wszystkich pacjentów po PEA na podstawie wieloośrodkowego krajowego Polskiego Rejestru Naciski Płucnego (BNP-PL). Zgodnie z przyjętym podejściem, dane z publikacji Kopeć 2021 stanowią aktualne źródło danych epidemiologicznych pacjentów z CTEPH w populacji polskiej, które należy uwzględnić przy oszacowywaniu odsetka chorych z przetrwałym lub nawracającym CTEPH po operacji.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy analizy wpływu na budżet Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne wartości dla parametrów kosztowych.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla następujących parametrów (poszczególne parametry oznaczono numerycznie), których wartości testowano również w analizie ekonomicznej:

Parametry modelu:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Parametry kliniczne:

[redacted]

[REDACTED]

Parametry kosztowe:

[REDACTED]

Dokładny opis zmienności powyższych parametrów opisano w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy w rozdziale 9., Tabela 25., natomiast pozostałe założenia dla parametrów modelu obciążonych niepewnością testowane przez Wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości AWB dotyczą parametru związanego z udziałem rynkowym wnioskowanej technologii medycznej w populacji docelowej, szczegóły opisano w tabeli poniżej.

**Tabela 59. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości AWB Wnioskodawcy**

Parametr podlegający zmianie	Wartość w analizie podstawowej (wariant prawdopodobny)	Wartość w analizie wrażliwości	Opis źródła wartości w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

### 6.4. Komentarz Agencji

Populacja docelowa w proponowanym programie lekowym zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Trepulmix dotyczącym leczenia dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne:

- w III lub w IV klasie czynnościowej wg WHO oraz
- z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- z [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wśród dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków Agencji podkreślono, że populacja docelowa zdefiniowana w AWB Wnioskodawcy nie jest zgodna z populacją, w której wnioskowana technologia może być stosowana, biorąc pod uwagę ściśle określone kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Trepulmix spowoduje zwiększenie wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, dla wnioskowanej technologii i komparatorów w pierwszych dwóch latach refundacji w analizowanym wskazaniu.

Zaproponowanym w analizie rozwiązaniem generującym uwolnienie środków finansowych polega na:

Tabela 61.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwaga nr 1

Na etapie uzgadniania treści wnioskowanego programu lekowego oprócz wprowadzenia ocenianej technologii medycznej (Trepulmix, treprostynil, TRE) do istniejącego programu lekowego B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, dodano zmiany dotyczące również kryteriów kwalifikacji leczenia riocyguatem (RIOCI), leku objętego refundacją w ramach obowiązującego programu B.74. Wnioskowany program lekowy zawiera dodatkowe zapisy szczegółowych kryteriów kwalifikacji, w których:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] W ramach niniejszej AWA nie odniesiono się do zasadności zmian dot. zastosowania riocyguatu wprowadzanych w ramach UPL (podmiotem odpowiedzialny dla produktu leczniczego leku Adempas nie jest podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Trepulmix).

### Uwaga nr 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Uwaga nr 3

[Redacted text block]

Należy jednak przy tym podkreślić, że we wnioskowanym programie lekowym nie określono szczegółowych kryteriów niewystarczająco skutecznego leczenia RIOCI. Jedynie w zapisach dotyczących monitorowania leczenia dodano, że skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami. Brak precyzyjnych zapisów dotyczących kryteriów nieskutecznego leczenia RIOCI we wnioskowanym programie lekowym może powodować trudności w kwalifikacji pacjentów do terapii skojarzonej RIOCI i TRE w przypadku objęcia TRE refundacją.

### Uwaga nr 4

Zasady dawkowania treprostynilu we wnioskowanym programie lekowym wynikają z analogicznych zapisów dotyczących dawkowania tego leku w ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Zgodnie z zawartymi zapisami zwiększenie dawkowania TRP powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.

W odnalezionych wytycznych klinicznych ESC/ERS nie określono celów terapeutycznych *stricte* dla ocenianej jednostki chorobowej CTEPH. W dokumencie ESC/ERS 2015 wymieniono cele leczenia w TNP czyli odmiennej niż wnioskowana grupie nadciśnienia płucnego, które brzmią następująco:

- osiągnięcie statusu niskiego ryzyka, związane zazwyczaj z dobrą wydolnością wysiłkową, dobrą jakością życia, dobrą funkcją prawej komory serca i niskim ryzykiem zgonu,
- przywrócenie i/lub utrzymanie pacjenta w II klasie czynnościowej wg WHO,
- uzyskanie prawidłowego lub niemal prawidłowego dystansu osiągniętego w teście 6-minutowego chodu (6MWD, ang. 6 minute walk test), zaproponowano kilka celów leczenia dla 6MWD, w tym > 380, > 440 i > 500 metrów (u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z chorobami współistniejącymi należy uwzględnić indywidualne czynniki i można przyjąć niższe wartości, podczas gdy wartości > 440 metrów mogą nie być wystarczające u młodszych pacjentów bez chorób współistniejących),
- powyższe cele leczenia nie zawsze są realne i mogą nie być możliwe do osiągnięcia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u osób z poważnymi chorobami współistniejącymi lub u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku.

W zaktualizowanych wytycznych ESC/ERS 2022 przedstawiono podobne cele leczenia.

Należy podkreślić, że zapis dotyczący zwiększenia dawkowania TRP na podstawie osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC/ERS ma zastosowanie tylko w przypadku leczenia TNP w ramach programu lekowego B.31, jednak z uwagi na podobieństwa histologiczne między CTEPH i TNP przedstawione wyżej cele terapeutyczne mogą być tożsame dla obu jednostek chorobowych.

Pozostając przy zapisie warunkującym zwiększenie dawkowania TRE, wśród wymienianych towarzystw naukowych i ich zaleceń dotyczących celów terapeutycznych, znajduje się Stowarzyszenie na rzecz Europejskiej Kardiologii Dziecięcej i Wrodzonej (AEPC). Z uwagi na to, że wiek świadczeniobiorcy we wnioskowanym programie lekowym wynosi  $\geq 18$  lat, zalecenia AEPC nie odnoszą się do docelowej grupy wiekowej pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.74.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Trepulmix (treprostynil) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH), wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 26.07.2022 r. (aktualizacja 15.11.2022 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych: Trepulmix i treprostynil. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Na stronie NICE<sup>8</sup> odnaleziono informację, że treprostynil podlega ocenie we wskazaniu: leczenie objawowego przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Nie podano informacji na temat daty publikacji ostatecznej rekomendacji.

Walijska agencja AWMSG<sup>9</sup> w 2020 roku poinformowała, że ze względu na brak przedstawienia wniosku o refundację ze strony podmiotu odpowiedzialnego, Trepulmix nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu dorosłych pacjentów z CTEPH.

<sup>8</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10821> [dostęp: 27.07.2022 r.]

<sup>9</sup> <https://awtc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-treprostynil-sodium-trepulmix-4086/> [dostęp: 27.07.2022 r.]

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 62. Warunki finansowania wnioskowanego leku Trepulmix (treprostynil) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA\*

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
<b>Chorwacja</b>			
<b>Cypr</b>			
<b>Czechy</b>			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
<b>Grecja</b>			
<b>Hiszpania</b>			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
<b>Portugalia</b>			
<b>Rumunia</b>			
<b>Słowacja</b>			
<b>Słowenia</b>			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy			

\*Powyższa tabela odnosi się do wszystkich wnioskowanych prezentacji leku Trepulmix (treprostynil) tj. 10 mg/ml, 5 mg/ml oraz 2,5 mg/ml.

\*\*Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2021 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>, dostęp: 16.11.2022 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Źródło: Wniosek refundacyjny Trepulmix



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.07.2022 r., znak PLR.4500.248.2022.17.KKL, PLR.4500.249.2022.15.KKL, PLR.4500.250.2022.15.KKL (data wpływu do AOTMiT 08.07.2022 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 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042;
- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059;
- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066;

w ramach programu lekowego, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Złożony wraz z wnioskiem program lekowy rozszerza zakres refundowanych opcji terapeutycznych u pacjentów z CTEPH leczonych w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego B.74.



### Problem zdrowotny

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) to czwarta grupa nadciśnienia płucnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization):

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne definiuje się jako przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne (średnie ciśnienie płucne podczas cewnikowania prawego serca wynoszące  $\geq 25$  mm Hg przy ciśnieniu zaklinowania w tętnicy płucnej  $\leq 15$  mm Hg w spoczynku) u chorych z ubytkami perfuzji w scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej oraz cechami przewlekłej choroby zatorowo-zakrzepowej w wielorządowej tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym lub konwencjonalnej arteriografii płucnej u chorego poddanego trwającej co najmniej 3 miesiące, skutecznej antykoagulacji.

Dokładna patogenezą CTEPH pozostaje niejasna, jednak wiele źródeł podaje, że istotą choroby jest niecałkowite rozpuszczenie skrzeplin pozostających w tętnicach płucnych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE), które z upływem czasu ulegają organizacji, prowadząc do zwężenia światła naczyń w obrębie łożyska płucnego i powstania nadciśnienia płucnego. Zmiany pierwotnie obejmują tylko te tętnice, w których doszło do organizacji skrzeplin, jednak z biegiem czasu, wskutek zwiększonego przepływu przez pierwotnie niezajęte naczynia, może dochodzić do wtórnego przerostu ścian i upośledzonego przepływu również przez te naczynia.

CTEPH jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem u osób, które przeżyły ostrą PE. Uważa się, że u większości pacjentów do rozwoju CTEPH przyczynia się kilka dodatkowych czynników, w tym występowanie nawracającej lub nieprovokowanej (idiopatycznej) zatorowości płucnej.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest chorobą rzadką, aczkolwiek trudno jest uzyskać dokładne dane na temat zachorowalności na CTEPH w populacji ogólnej ze względu na brak specyficznych objawów, błędne rozpoznanie z uwagi na złożoność diagnostyczną CTEPH oraz dużą liczbę podejrzeń, w których CTEPH pozostaje nierozpoznany. Według różnych źródeł roczna zapadalność w populacji ogólnej wynosi 3–30 przypadków/mln mieszkańców.

Dostępne są także dane z wielośrodkowego krajowego Polskiego Rejestru Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL), w którym uwzględniano dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym CTEPH. Częstość występowania CTEPH wynosiła 16,4 przypadków/mln dorosłych, w tym 15,5/mln kobiet i 17,3/mln mężczyzn, natomiast zapadalność oszacowano na 3,96 nowych pacjentów z CTEPH/mln rocznie.

Faza bezobjawowa choroby może trwać kilka miesięcy czy lat — zwykle tak długo, aż zmiany chorobowe obejmą ponad 40% łożyska płucnego. Mediana czasu między wystąpieniem objawów a diagnostyką w wyspecjalizowanym ośrodku wynosi 14 miesięcy. Objawy zwykle obejmują: postępującą duszność (może występować ból w klatce piersiowej), zawroty głowy, omdlenia, obrzęki podudzi, krwioplucie. W badaniu przedmiotowym stwierdza się klasyczne objawy nadciśnienia płucnego — głośny ton P2, szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej, wyczuwalne palpacyjnie uderzenie prawokomorowe. W miarę postępu choroby i pogłębiania się dysfunkcji prawej komory pojawiają się objawy niewydolności prawokomorowej — poszerzenie i tętnienie żył szyjnych, refluks wątrobowo-szyjny, obrzęki obwodowe, hepatomegalia, wodobrzusze oraz pulsowanie wątroby.

Leczeniem z wyboru u objawowych pacjentów z CTEPH jest chirurgiczne leczenie inwazyjne - endarterektomia płucna, czyli mechaniczne usunięcie proksymalnie położonych, zorganizowanych skrzeplin zrośniętych z błoną wewnętrzną tętnic płucnych. Chorych niekwalifikujących się do zabiegu kardiochirurgicznego m.in. ze względu na dystalne położenie zorganizowanych skrzeplin w łożysku płucnym, zły stan kliniczny, ciężkie choroby współistniejące czy brak zgody na zabieg, można leczyć balonową angioplastyką płucną. Oprócz leczenia inwazyjnego przydatne jest stosowanie terapii celowanej polegającej na stosowaniu riocyguatu (refundowany w programie lekowym), treprostynilu lub macytentanu. Decyzje co do sposobu leczenia podejmuje w rozmowie z pacjentem zespół CTEPH, w skład którego wchodzi: kardiochirurg doświadczony w endarterektomii tętnic płucnych, kardiolog inwazyjny doświadczony w balonowej angioplastyce tętnic płucnych, kardiolog doświadczony w farmakoterapii swoistej. U wszystkich pacjentów profilaktycznie stosuje się leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K.

Nieleczone CTEPH ma złe rokowanie (przeżycie 5-letnie ~ 30%) i prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca, a następnie śmierci. Pacjenci, którzy nie są poddawani operacji lub występuje u nich przetrwał lub nawracający PH po zabiegu PEA, charakteryzują się złym rokowaniem. W zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym zastosowanie metod inwazyjnych znacznie poprawia rokowanie.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Jako technologię alternatywną dla terapii lekiem Trepulmix (treprostynil) Wnioskodawca wskazał Riocyguat (produkt leczniczy Adempas).

W opinii Agencji riocyguat nie jest obecnie refundowany/stosowany w ramach programu lekowego B.74 w poniższych subpopulacjach pacjentów i nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



W opinii Agencji obecnie u pacjentów z populacji docelowej zgodnie z wytycznymi klinicznymi refundowane są: BPA (należałoby uznać za refundowaną technologię opcjonalną zgodnie z pracą Kopeć 2021) oraz przeszczepienie płuc. W ramach analizy dodatkowej dopuszczalne byłoby uwzględnienie jako technologii opcjonalnej riociguatu stosowanego poza wskazaniami refundacyjnymi (co wymagałoby innego podejścia do szacowania kosztów niż zastosowane w analizach Wnioskodawcy) oraz leków stosowanych off-label, które standardowo wykorzystywane są w tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Leku Trepulmix (treprostynil) nie porównano z wyżej wymienionymi technologiami medycznymi.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna opiera się głównie na randomizowanym badaniu klinicznym Sadushi Kolic 2019 (badanie CTREPH), w którym porównano stosowanie TRE w wysokiej dawce z TRE w niskiej dawce (odpowiadającej placebo). Badanie to zostało ocenione narzędziem zaproponowanym przez Cochrane Handbook jako badanie o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego. W AKL Wnioskodawca odniósł się także do przeglądu systematycznego Chen 2021. Włączono również 3 badania kliniczne niższej jakości: Sadushi-Kolici 2012 (kohortowe, obserwacyjne, jednośrodkowe, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną); Skoro-Sajer 2007 (badanie obserwacyjne, kohortowe, z historyczną grupą kontrolną) i Lang 2006 (retrospektywne, jednoramienne, otwarte). Ponadto na potrzeby porównania pośredniego włączono 2 badania, w których przedstawiono wyniki porównania RIOCI vs PLC (CHEST-1 i CHEST-2). W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca włączył dodatkowo 4 badania porównujące wyniki dotyczące skuteczności terapii skojarzonych i monoterapii w PAH.

W badaniu randomizowanym Sadushi Kolic 2019 odnotowano istotną statystycznie zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w 24 tygodniu badania przy stosowaniu TRE (wysoka dawka) w porównaniu z TRE (niska dawka), średnia (SD): 36,26 (90,91) vs 3,83 (56,21);  $p=0,037$ . W przypadku zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w 12 tygodniu badania przy stosowaniu TRE (wysoka dawka) w porównaniu z TRE (niska dawka) nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie, średnia (SD): 32,7 (63,5) vs 27,3 (57,3);  $p=0,27$ . Poprawa klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych była istotna statystycznie w grupie pacjentów przyjmujących TRE (wysoka dawka) w porównaniu z grupą pacjentów przyjmującą TRE (niska dawka) ( $n=27$  (52,9%) vs  $n=9$  (18,8%);  $p=0,0019$ ). W przypadku pogorszenia stanu klinicznego, zmiany wysiłku w skali Borga oraz oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie.

W dodatkowym badaniu Skoro-Sajer 2007 przeprowadzonym wśród pacjentów z CTEPH, które uwzględnione zostało w ramach EPAR Trepulmix odnotowano istotną statystycznie zmianę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych w 6 miesiącu wśród pacjentów stosujących TRE, średnia (SD): 59 (brak danych);  $p=0,01$  oraz poprawę klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych w 6 miesiącu ( $n=13$  (52,0%);  $p=0,001$ ). Dodatkowo wykazano istotność statystyczną 5-letniego przeżycia całkowitego w grupie pacjentów stosujących TRE w porównaniu z brakiem terapii (53% vs 16%;  $p=0,02$ ).

Wynik wykonanego porównania pośredniego TRE z RIOCI w kwestii zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w 24 i 12 tygodniu wskazuje na uzyskanie większej poprawy wśród pacjentów poddanych terapii RIOCI w porównaniu do chorych leczonych TRE. W przypadku zmiany klasy czynnościowej wg WHO/NYHA wskazano na istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których odnotowano poprawę klasy czynnościowej w grupie TRE w porównaniu z RIOCI. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku skali Borga oraz oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca.

W kwestii bezpieczeństwa w badaniu CTREPH ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie TRE w wysokiej i niskiej dawce (odpowiednio u 17% i 19,2% chorych). Żaden z chorych otrzymujących badaną interwencję nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (w porównaniu do 1 chorego (1,9%) z grupy kontrolnej). W czasie 24 miesięcznej obserwacji u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce odnotowano odpowiednio 2 i 1 zgon, których powodami były odpowiednio zapalenie płuc z niewydolnością prawej komory serca (ang. right heart failure), niewydolność prawokomorowa serca oraz ostre zapalenie wyrostka robaczkowego przebiegające z sepsą. Wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do hospitalizacji występowały częściej w przypadku chorych z grupy kontrolnej względem grupy badanej (odpowiednio: 19,2% i 17%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie TRE (wysoka dawka) i 98,1% w grupie TRE (niska dawka). Większość zdarzeń niepożądanych stanowiły zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)). Najczęściej zgłaszanym TEAE był ból w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu Skoro-Sajer 2007 w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano 5 zgonów. Przyczyną zgonu u czterech chorych była niewydolność prawokomorowa, u jednego chorego odnotowano zgon z powodu raka piersi. Zgony odnotowano po średnio 27 tygodniach (zakres: 24; 36 tygodni). W grupie kontrolnej

odnotowano 26 zgonów z powodu niewydolności prawokomorowej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u chorych stosujących TRE były ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji (86%), rumień w miejscu infuzji (76%) i krwaki (34%). Ponadto stwierdzono dwa przypadki ropnia w miejscu infuzji, które wymagały nacięcia chirurgicznego i leczenia antybiotykami doustnymi. Zgłaszano również przypadki przemijającej biegunki (12%), bólu szczęki (4%) oraz uderzenia gorąca (4%) o łagodnym stopniu nasilenia.

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla wykonanego porównania pośredniego ze względu na znaczącą rozbieżność pomiędzy badaniami w zakresie okresów obserwacji, dla których raportowano dane o częstości zdarzeń niepożądanych.

Należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”; rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” oraz dodatkowo należy mieć na uwadze „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w powyższych rozdziałach populację określono w sposób szerszy od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL. W konsekwencji błędnego, w opinii Agencji, podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator. Dowody naukowe przedstawione w AKL Wnioskodawcy nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu zdefiniowanemu zapisami UPL. Brak jest danych dot. zastosowania TRE+RIOCI w leczeniu CTEPH

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania w Polsce treprostynilu w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Dla porównania TRE+RIOCI vs RIOCI przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), natomiast dla porównania TRE w monoterapii z RIOCI wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Dane dot. skuteczności klinicznej dla porównania TRE+RIOCI vs RIOCI w ramach przeprowadzonej CUA zaczerpnięto z przeglądu systematyczny Lajoie 2016 (wyniki przedstawiono w rozdziale 9. „Uzupełniająca ocena skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii” AKL Wnioskodawcy). W pracy Lajoie 2016 przedstawiono ocenę skuteczności terapii skojarzonej względem monoterapii (szeregu leków) w leczeniu chorych na tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Wnioskodawca wskazuje iż, „(...) tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) to choroby o podobnej etiologii i zbliżonym obrazie klinicznym.”

CMA przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego TRE vs RIOCI, której wyniki zaprezentowano w rozdz. 4.2.1. „Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”. Porównanie pośrednie wykonano parametrów dot. skuteczności klinicznej, nie przeprowadzono porównania dla wyników dot. bezpieczeństwa. W ramach CMA uwzględniono wyłącznie koszty porównywanych terapii.

Oceniając przeprowadzoną analizę CUA jak i CMA należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji”; rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” oraz dodatkowo należy mieć na uwadze „Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków” przedstawione w rozdz. 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

Biorąc pod uwagę ograniczenia wskazane w powyższych rozdziałach populację określono w sposób szerszy od szczegółowo opisanych subpopulacji zdefiniowanych w ramach UPL. W konsekwencji błędnego, w opinii Agencji, podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator. Dowody naukowe przedstawione w AKL Wnioskodawcy nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu zdefiniowanemu zapisami UPL. Brak jest danych dot. zastosowania TRE+RIOCI w leczeniu CTEPH.

Podsumowując, błędnie zdefiniowano populację, przedstawione dowody nie dotyczą ocenianej interwencji w populacji docelowej oraz przyjęto błędny komparator. W konsekwencji przedstawioną analizę ekonomiczną cechuje niska wiarygodność i nie można na jej podstawie wnioskować o skuteczności treprostynilu we wnioskowanej populacji zdefiniowanej zapisami UPL.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populacja docelowa w proponowanym programie lekowym zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Trepulmix dotyczącym leczenia dorosłych chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne:

- w III lub w IV klasie czynnościowej wg WHO oraz
- z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.



<sup>10</sup> 166 758 PLN/QALY na dzień złożenia wniosku refundacyjnego

- z

Wśród dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków Agencji podkreślono, że populacja docelowa zdefiniowana w AWB Wnioskodawcy nie jest zgodna z populacją, w której wnioskowana technologia może być stosowana, biorąc pod uwagę ściśle określone kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

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

##### Uwaga nr 1

Na etapie uzgadniania treści wnioskowanego programu lekowego oprócz wprowadzenia ocenianej technologii medycznej (Trepulmix, treprostynil, TRE) do istniejącego programu lekowego B.74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, dodano zmiany dotyczące również kryteriów kwalifikacji leczenia riocyguatem (RIOG), leku objętego refundacją w ramach obowiązującego programu B.74. Wnioskowany program lekowy zawiera dodatkowe zapisy szczegółowych kryteriów kwalifikacji, w których:

W ramach niniejszej AWA nie odniesiono się do zasadności zmian dot. zastosowania riocyguatu wprowadzanych w ramach UPL (podmiotem odpowiedzialny dla produktu leczniczego leku Adempas nie jest podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Trepulmix).

##### Uwaga nr 2

### Uwaga nr 3

Należy jednak przy tym podkreślić, że we wnioskowanym programie lekowym nie określono szczegółowych kryteriów niewystarczająco skutecznego leczenia RIOC. Jedynie w zapisach dotyczących monitorowania leczenia dodano, że skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech pacjenta oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami. Brak precyzyjnych zapisów dotyczących kryteriów nieskutecznego leczenia RIOC we wnioskowanym programie lekowym może powodować trudności w kwalifikacji pacjentów do terapii skojarzonej RIOC i TRE w przypadku objęcia TRE refundacją.

### Uwaga nr 4

Zasady dawkowania treprostynilu we wnioskowanym programie lekowym wynikają z analogicznych zapisów dotyczących dawkowania tego leku w ramach programu lekowego B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.

Zgodnie z zawartymi zapisami zwiększenie dawkowania TRP powinno wynikać z dążenia do osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC, ERS, AEPC.

W odnalezionych wytycznych klinicznych ESC/ERS nie określono celów terapeutycznych *stricte* dla ocenianej jednostki chorobowej CTEPH. W dokumencie ESC/ERS 2015 wymieniono cele leczenia w TNP czyli odmiennej niż wnioskowana grupie nadciśnienia płucnego, które brzmią następująco:

- osiągnięcie statusu niskiego ryzyka, związane zazwyczaj z dobrą wydolnością wysiłkową, dobrą jakością życia, dobrą funkcją prawej komory serca i niskim ryzykiem zgonu,
- przywrócenie i/lub utrzymanie pacjenta w II klasie czynnościowej wg WHO,
- uzyskanie prawidłowego lub niemal prawidłowego dystansu osiągniętego w teście 6-minutowego chodu (6MWD, ang. 6 minute walk test), zaproponowano kilka celów leczenia dla 6MWD, w tym > 380, > 440 i > 500 metrów (u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z chorobami współistniejącymi należy uwzględnić indywidualne czynniki i można przyjąć niższe wartości, podczas gdy wartości > 440 metrów mogą nie być wystarczające u młodszych pacjentów bez chorób współistniejących),
- powyższe cele leczenia nie zawsze są realne i mogą nie być możliwe do osiągnięcia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u osób z poważnymi chorobami współistniejącymi lub u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku.

W zaktualizowanych wytycznych ESC/ERS 2022 przedstawiono podobne cele leczenia.

Należy podkreślić, że zapis dotyczący zwiększenia dawkowania TRP na podstawie osiągnięcia celów terapeutycznych zalecanych przez towarzystwa naukowe ESC/ERS ma zastosowanie tylko w przypadku leczenia TNP w ramach programu lekowego B.31, jednak z uwagi na podobieństwa histologiczne między CTEPH i TNP przedstawione wyżej cele terapeutyczne mogą być tożsame dla obu jednostek chorobowych.

Pozostając przy zapisie warunkującym zwiększenie dawkowania TRE, wśród wymienianych towarzystw naukowych i ich zaleceń dotyczących celów terapeutycznych, znajduje się Stowarzyszenie na rzecz Europejskiej Kardiologii Dziecięcej i Wrodzonej (AEPC). Z uwagi na to, że wiek świadczeniobiorcy we wnioskowanym programie lekowym wynosi  $\geq 18$  lat, zalecenia AEPC nie odnoszą się do docelowej grupy wiekowej pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.74.

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 26.07.2022 r. (aktualizacja 15.11.2022 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych: Trepulmix i treprostynil. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Na stronie NICE odnaleziono informację, że treprostynil podlega ocenie we wskazaniu: leczenie objawowego przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Nie podano informacji na temat daty publikacji ostatecznej rekomendacji.

Walijaska agencja AWMSG w 2020 roku poinformowała, że ze względu na brak przedstawienia wniosku o refundację ze strony podmiotu odpowiedzialnego, Trepulmix nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu dorosłych pacjentów z CTEPH.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 63. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach wszystkich analiz</b>		
<p>Przedłożone analizy nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom uzgodnionego programu lekowego (UPL). W ramach analiz populację zdefiniowano zgodnie z zapisami ChPL Trepulmix [redacted]</p> <p>W szczególności przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W kontekście odpowiedzi Wnioskodawcy na pismo nr OT.4231.32.2022.MR.18 należy wskazać, że UPL precyzyjnie definiuje populację docelową. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT rozszerzenie kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego w zakresie populacji pacjentów może dotyczyć oceny profilu bezpieczeństwa leku.</p> <p>W konsekwencji błędnego w opinii Agencji podejścia do zdefiniowania populacji docelowej, w analizach Wnioskodawcy przyjęto nieprawidłowy komparator.</p> <p>Zgodnie z Rozporządzeniem MZ refundowaną technologią opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. [redacted]</p> <p>W opinii Agencji obecnie u pacjentów z populacji docelowej zgodnie z wytycznymi klinicznymi refundowane są: BPA (należałoby uznać za refundowaną technologię opcjonalną zgodnie z pracą Kopeć 2021) oraz przeszczepienie płuc.</p> <p>W ramach analizy dodatkowej dopuszczalne byłoby uwzględnienie jako technologii opcjonalnej rycyguatu stosowanego poza wskazaniami refundacyjnymi (co wymagałoby innego podejścia do szacowania kosztów niż zastosowane w analizach Wnioskodawcy) oraz leków stosowanych off-label, które standardowo wykorzystywane są w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.</p> <p>W przypadku nieuznania ww. technologii medycznych za technologie opcjonalne, zgodnie z Rozporządzeniem, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Odnosnie zapisów wytycznych ERS 2021, na które Wnioskodawca powołuje się w odpowiedzi na pismo nr OT.4231.32.2022.MR.18, należy zauważyć, że w dokumencie jedną ze strategii proponowanych chorym na CTEPH jest zastosowanie doustnej terapii skojarzonej (ang. „Oral combination therapy is a common practice in CTEPH (...).”). Zgodnie z ChPL Trepulmix, treprostynil jest przeznaczony do podawania podskórnego.</p>	NIE	<p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. „Ocena analityków Agencji” rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” oraz rozdz. „4.1.1. „Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia”.</p>
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej (AE), analizie wpływu na budżet (AWB) oraz analizie racjonalizacyjnej wykorzystano nieaktualny na dzień złożenia wniosku Komunikat DGL ws. wartości refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń – grudzień 2020 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępny był Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-X 2021 opublikowany 19.01.2022 r.; Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2021 r. z 28.12.2021 r. Na dzień złożenia wniosku dostępny był także Raport refundacyjny opublikowany 31.01.2022 r. o wiekości kwoty refundacji i pozostałych parametrów</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-listopad 2021 r.</p> <p>Wyjaśnienie: W AE i AWB wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku sprawozdanie NFZ za rok 2020, podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępna była Uchwała Nr 37/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2021 r.</p> <p>Agencja zwraca się z prośbą, aby w analizach uwzględnić aktualne na dzień złożenia uzupełnień dane NFZ.</p>		
<b>W ramach Analizy ekonomicznej</b>		
<p>Nie przedstawiono analizy ekonomicznej, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy (§5 ust. 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W odpowiedzi na pismo nr OT.4231.32.2022.MR.18 Wnioskodawca wskazała, iż: „Dawkowanie riocyguatu zgodne z zalecanym w ChPL Adempas jest tożsame z dawkowaniem tego leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym testowanie wskazanego przez Analityków wariantu analizy nie jest uzasadnione.”</p> <p>Powyższa argumentacja nie znajduje potwierdzenia w wynikach badania CHEST-1 przedstawionych w publikacji Ghofrani 2013, gdzie wskazano, że w 16 tyg. badania 77% pacjentów przyjmowało dawkę riocyguatu na poziomie 2,5 mg trzy razy dziennie.</p> <p>W opinii Agencji rzeczywiste dawkowanie riocyguatu powinno być uwzględnione w ramach analizy podstawowej AE, a także w ramach oszacowań kosztów AWB. Przeprowadzenie szacunków przy zastosowaniu nominalnych dawek riocyguatu na podstawie ChPL Adempas prowadzi do wyższych kosztów po stronie komparatora w ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.</p>	TAK/NIE	W analizach uwzględniono dodatkowy wariant dawkowania RIOCI.
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii w ramach przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (§5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia)</p>	TAK	-
<p>[Redacted]</p>	NIE	Komentarz przedstawiono w rodz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
<p>Jeżeli horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§5 ust. 7 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto 5-letni horyzont czasowy i jednocześnie nie dyskontowano kosztów</p>	TAK	-
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>[Redacted]</p>	NIE	Komentarz przedstawiono w rodz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”

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

Wszelkie ograniczenia i niezgodności analiz względem wytycznych HTA zawarto w poszczególnych rozdziałach niniejszej AWA.



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Chen 2021** Chen, Yusi et al. "Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Canadian respiratory journal* vol. 2021 1626971. 1 Sep. 2021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8426079/pdf/CRJ2021-1626971.pdf> [dostęp: 04.11.2022 r.]
- CHEST-1** D'Armini A.M., Ghofrani H.A., Kim N.H. i in., Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study, *The Journal of Heart and Lung Transplantation* : the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation 2015; 34(3):348-355.  
Ghofrani H. A., D'Armini A. M., Grimminger F. i in., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *New England Journal of Medicine* 2013; 369(4): 319-329.
- CHEST-2** Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A. i in., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2), *European Respiratory Journal* 2015; 45(5):1293-1302.  
Simonneau G., D'Armini A. M., Ghofrani H. A. i in., Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, longterm extension trial, *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4(5): 372-380.  
Halank M., Hoepfer M.M., Ghofrani H.A. i in., Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study, *Respiratory Medicine* 2017; 128:50- 56.
- Lang 2006** Lang, Irene et al. "Efficacy of long-term subcutaneous treprostynil sodium therapy in pulmonary hypertension." *Chest* vol. 129,6 (2006): 1636-43. doi:10.1378/chest.129.6.1636
- Sadushi Kolicci 2019** Sadushi-Kolici R., Jansa P., Kopec G. i in., Subcutaneous treprostynil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial, *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 7(3): 239-248.
- Sadushi-Kolici 2012** Sadushi-Kolici R., Skoro-Sajer N., Zimmer D. i in., Long-term treatment, tolerability, and survival with treprostynil for severe pulmonary hypertension, *The Journal of heart and lung transplantation* 2012; 31(7): 735-743.
- Skoro-Sajer 2007** Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. i in., Treprostynil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5(3): 483-489.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Cologne Consensus Conference 2018** Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018, *International Journal of Cardiology* 272 (2018), 69-78. [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(18\)34354-7/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)34354-7/fulltext) [dostęp: 26.07.2022 r.]
- Daničić 2019** Daničić M, Skoczylas I, Skowron W, i inn. Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne — aktualny stan wiedzy. *Choroby Serca i Naczyni* 2019, tom 16, nr 3, 151-157. [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyni/article/view/61643](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyni/article/view/61643) [dostęp: 26.07.2022 r.]
- ERS 2021** Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Eur Respir J* 2021; 57: 2002828. <https://erj.ersjournals.com/content/57/6/2002828.long> [dostęp: 26.07.2022 r.]
- ESC/ERS 2015** Galie N, Humbert M, Vachieryc JL, et al., 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), *European Heart Journal* 37 (2016), 67-119. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/1/67/2887599> [dostęp: 26.07.2022 r.]
- ESC/ERS 2022** Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022; in press: 2200879 [DOI: 10.1183/13993003.00879-2022]. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2022/08/25/13993003.00879-2022.full.pdf> [dostęp: 03.11.2022 r.]
- Ghofrani 2021** Ghofrani HA, D'Armini AM, Kim NH, et al., Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Respiratory Medicine* 177 (2021) 106293. [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(20\)30433-9/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(20)30433-9/fulltext) [dostęp: 26.07.2022 r.]
- ISHLT 2021** Perrot M, Gopalan D, Jenkins D, et al., Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – consensus statement from the ISHLT, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 40, No 11, November 2021, 1302-1326. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(21\)02440-2/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(21)02440-2/fulltext) [dostęp: 26.07.2022 r.]
- UpToDate 2022** Fedullo PF, Mandel J, Finlay G, Initial management and evaluation for pulmonary artery thromboendarterectomy, 2022 UpToDate. Fedullo PF, Mandel J, Finlay G, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Pulmonary hypertension-specific therapy, 2021 UpToDate. Przegląd literatury aktualny do: czerwiec 2022.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Adempas** Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas: Ostatnia aktualizacja 16.02.2022 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adempas-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adempas-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 02.11.2022 r.]

<b>ChPL Trepulmix</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trepulmix: Ostatnia aktualizacja 20.10.2021 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trepulmix-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trepulmix-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 02.11.2022 r.]
<b>Delcroix 2016</b>	Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. i in., Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry, <i>Circulation</i> . 2016 Mar 1;133(9):859-71.
<b>EPAR Trepulmix (EMA 2020)</b>	Assessment report. Trepulmix. 30 January 2020. EMA/CHMP/86002/2020. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trepulmix-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trepulmix-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> [dostęp: 04.11.2022 r.]
<b>ICD-10 Version: 2016 WHO</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 <sup>th</sup> Revision (ICD-10 Version: 2016) <a href="https://icd.who.int/browse10/2016/en/#/">https://icd.who.int/browse10/2016/en/#/</a> [dostęp: 02.08.2022 r.] [dostęp: 03.08.2022 r.]
<b>ICD10Data.com</b>	American ICD-10-CM (diagnosis) and ICD-10-PCS (procedure) medical billing codes <a href="https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/I00-I99/I26-I28/I27-I27.24">https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/I00-I99/I26-I28/I27-I27.24</a> [dostęp: 04.11.2022 r.]
<b>Keogh 2007</b>	Keogh A.M., McNeil K., Włodarczyk J. i in., Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan, <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2007 Feb;26(2):181-7.
<b>Kopeć 2021</b>	Kopeć G, Dzikowska-Diduch O, Mroczek E, Characteristics and outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the era of modern therapeutic approaches: data from the Polish multicenter registry (BNP-PL). <i>Ther Adv Chronic Dis</i> 2021, vol. 12: 1-17. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010818/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010818/</a> [dostęp: 10.08.2022 r.]
<b>Lajoie 2016</b>	Lajoie A.C., Lauzière G., Lega J.C., i in., Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. <i>Lancet Respir Med</i> . 2016 Apr;4(4):291-305
<b>Mahmud 2018</b>	Mahmud E, Madani M.M, Kim N.H, et al., Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , vol. 71 , no. 21, 2018. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718344243?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718344243?via%3Dihub</a> [dostęp: 03.08.2022 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
<b>Schweikert 2014</b>	Schweikert B., Pittrow D., Vizza C.D. i in., Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries, <i>BMC Health Serv Res</i> . 2014 Jun 9;14:246
<b>Taniguchi 2019</b>	Taniguchi Y., Jaïs X., Jevnikar M., i in., Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>J Heart Lung Transplant</i> . 2019 Aug;38(8):833-842
<b>Torbicki 2021</b>	Torbicki A, Kurzyna M, Leśniak W, Choroby układu krążenia: Nadciśnienie płucne (NP.). <i>Medycyna Praktyczna</i> , 13 sierpnia 2021, <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.21">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.21</a> . [dostęp: 04.11.2022 r.]

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. ██████████  
██████████, Warszawa, 07.11.2022.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. ██████████  
██████████, Warszawa, 07.11.2022.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. ██████████  
Warszawa, 07.11.2022.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.3. ██████████  
Warszawa, 07.11.2022.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Trepulmix (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Wersja 1.2. ██████████, Warszawa 10.10.2022.
- Załącznik 6. Uzupelnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych w odpowiedzi na pismo 4231.32.2022.MR.24.
- Załącznik 7. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

**Tabela 64. Wykaz leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym Leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) oraz zatorowości płucnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r.**

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ [zł]
<b>Acenokumarol</b>									
Acenocumarol WZF, tabl., 4 mg	60 szt.	05909990055715	8,32	8,74	11,86	11,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,12
<b>Warfaryna</b>									
Warfin, tabl., 3 mg	100 szt.	05909990622368	14,47	15,19	17,86	9,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,25
Warfin, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990622382	23,33	24,50	28,44	16,47		ryczałt	19,08
<b>Dabigatran</b>									
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	05909990641260	115,02	120,77	130,44	63,21	Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej – u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej – u osób powyżej 18 roku życia	30%	86,19
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg	30 szt.	05909990887453	115,02	120,77	132,32	86,18		30%	71,99
<b>Riwaroksaban</b>									
Xarelto, tabl. powl., 15 mg	14 szt.	05909990910601	112,64	118,27	130,01	88,49	<1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; <2>Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych	30%	68,07
Xarelto, tabl. powl., 15 mg	42 szt.	05909990910663	337,93	354,83	372,76	265,48		30%	186,92
Xarelto, tabl. powl., 20 mg	14 szt.	05909990910700	112,64	118,27	131,60	117,99		30%	49,01
<b>Apiksaban</b>									
Eliquis, tabl. powl., 2,5 mg	20 szt.	05909990861040	68,46	71,88	79,55	42,14	<1>Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna; [dot. dawki 2,5 mg – przyp. analityka Agencji] <2>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	30%	50,05
Eliquis, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	05909991019396	255,61	268,39	285,72	235,98		30%	120,53
<b>Riocyguat</b>									
Adempas, tabl. powl., 0,5 mg.	42 szt.	05908229300305	5431,32	5702,89	-	5702,89	Zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.31 i B.74	bezpłatny	0
Adempas, tabl. powl., 1 mg	42 szt.	05908229300336	5431,32	5702,89	-	5702,89		bezpłatny	0
Adempas, tabl. powl., 1,5 mg	42 szt.	05908229300367	5431,32	5702,89	-	5702,89		bezpłatny	0
Adempas, tabl. powl., 2 mg	42 szt.	05908229300398	5431,32	5702,89	-	5702,89		bezpłatny	0
Adempas, tabl. powl., 2,5 mg	42 szt.	05908229300428	5431,32	5702,89	-	5702,89		bezpłatny	0

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.