



## Rekomendacja nr 114/2022

z dnia 29 listopada 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Trepulmix (treprostynil) w programie lekowym „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Trepulmix (treprostynil) w programie lekowym „Leczenie przewlekłego zakrzepowo zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia treprostynilu do ww. programu lekowego w leczeniu [REDACTED]

[REDACTED] Aktualnie pacjenci z CTEPH z II/III klasą czynnościową otrzymują leczenie riocyguatem w programie lekowym B.74.

[REDACTED] populacja docelowa jest szersza niż biorąca udział w badaniach, [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto proponuje się [REDACTED] który nie jest obecnie finansowany w zaproponowanych subpopulacjach pacjentów i nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu pośrednim treprostynilu (TRE) z riocyguatem (RIOG).

Wykazano różnice istotne statystycznie pomiędzy terapiami na korzyść TRE dla odsetka chorych, u których odnotowano poprawę klasy czynnościowej oraz odsetka chorych, u których nie odnotowano zmiany klasy czynnościowej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku w skali Borga oraz oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca.

Dowody naukowe przedstawione w analizie klinicznej nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu. Dodatkowo brak jest danych dla terapii skojarzonej TRE+RIOC w leczeniu pacjentów z CTEPH.

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania TRE+RIOC z RIOC z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. Oszacowany ICUR, z perspektywy NFZ, znajduje się [redacted] progu opłacalności.

Według oszacowań analizy ekonomicznej dla porównania TRE z RIOC koszty inkrementalne przyjmują wartość [redacted] z perspektywy NFZ. Terapia treprostynilem jest więc [redacted] od terapii riocyguatem.

[redacted]

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Trepulmix, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, z perspektywy NFZ, o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi [redacted].

Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej, wyniki analizy ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.

### Przedmiot wniosku

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

- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550042; proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550059; proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Trepulmix (treprostynil), roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05407008550066; proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];

w programie lekowym: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

[redacted]

### Problem zdrowotny

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

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.

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.

W Polskim Rejestrze Nadciśnienia Płucnego (BNP-PL) 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.

Na podstawie ww. rejestru większość pacjentów w chwili rozpoznania CTEPH znajduje się w III klasie czynnościowej wg WHO (67%). Kolejną najliczniejszą grupę stanowią pacjenci w II klasie (26%), a następnie w IV klasie (6%).

Nieleczone CTEPH ma złe rokowanie (przeżycie 5-letnie ~ 30%) i prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca, a następnie śmierci. Do czynników predykcyjnych przeżycia należy klasyfikacja czynnościowa według WHO, zarówno przy rozpoznaniu, jak i w okresie obserwacji. Najbardziej niepokojącym wskaźnikiem progresji jest deterioracja klasy czynnościowej.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, komparator dla wnioskowanej technologii powinny stanowić:

- balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA, ang. *balloon pulmonary angioplasty*) zgodnie z pracą Kopec 2021);
- przeszczepienie płuc.

Wnioskodawca wskazał riocyguat jako komparator. Wybór komparatora uznano za niezasadny.

Riocyguat nie jest obecnie refundowany w programie lekowym B.74 w subpopulacjach pacjentów:

[Redacted text]

Nie może więc stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej.

Leku Trepulmix nie porównano również z wymienionymi powyżej technologiami medycznymi. W analizie dodatkowej dopuszczalne byłoby uwzględnienie jako technologii opcjonalnej riocyguatu stosowanego poza wskazaniami refundacyjnymi (co wymagałoby innego podejścia do szacowania kosztów niż zastosowane w analizach) oraz leków stosowanych off-label, które są wykorzystywane w tętniczym nadciśnieniu płucnym.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Treprostynil jest analogiem prostacykliny. Powoduje bezpośrednie działanie rozszerzające naczyń w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym oraz hamuje agregację płytek krwi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Trepulmix jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej (FC, ang. *functional class*) według WHO oraz:

- z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH)

lub

- trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym

w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

[Redacted text block]

Wnioskowane wskazanie

[Redacted text block]

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do analizy klinicznej włączono podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie pierwotne III fazy z randomizacją:

- Sadushi-Kolici 2019 (badanie CTREPH) - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wysokiej dawki treprostynilu (TRE) względem niskiej dawki treprostynilu u pacjentów z II/III/IV klasą czynnościową wg WHO/NYHA; Liczba pacjentów: 105 [TRE w wysokiej dawce 53, TRE w niskiej dawce 52], Okres obserwacji 24 tyg.;

Dodatkowo włączono także wyniki:

- otwartego badania Skoro-Sajer 2007, w którym pacjentom z nieoperacyjnym CTEPH z III/IV klasą czynnościową wg WHO/NYHA podawano treprostynil. Okres obserwacji to  $24 \pm 18$  miesięcy (zakres: 6–72 miesięcy). Do badania włączono 25 pacjentów, a historyczna grupa kontrolna obejmowała 31 pacjentów;
- oraz badań klinicznych CHEST-1 i CHEST-2, w których pacjenci z CTEPH otrzymywali riociguat (RIOG).

Ocenę wiarygodności głównego badania przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach Sadushi-Kolici 2019 i CHEST-1 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie.

Ocenę wiarygodności opracowania wtórnego przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2 oraz pod kątem spełnienia kryteriów Cook. Przegląd systematyczny Chen 2021 charakteryzował się bardzo niską jakością w skali AMSTAR 2 oraz na 5/5 wg kryteriów Cook.

Pierwszorzędowym punktem końcowym (PK) w badaniu Sadushi-Kolici 2019 (badanie CTREPH) była zmiana dystansu w teście 6-minutowego chodu (6MWT, ang. *6 minute walk test*) po 24 tygodniach.

*Skuteczność*

#### TRE w wysokiej dawce vs TRE w niskiej dawce (porównanie bezpośrednie)

Przeprowadzono porównanie treprostynilu (TRE) w wysokiej dawce z TRE w niskiej dawce (odpowiadającej placebo) na podstawie randomizowanego badania CTREPH.

Wyniki badania dla 24 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść TRE w wysokiej dawce w porównaniu do grupy otrzymującej TRE w niskiej dawce zaobserwowano dla:

- zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w populacji ogólnej (45,4 m vs 3,8 m);
- zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu u pacjentów z III klasą czynnościową wg /NYHA (37,96 m vs 3,8 m);
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych (52,9% vs 18,8% pacjentów);
- zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B, (-157,5 pg/ml vs 330,6 pg/m).

Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej TRE w wysokiej dawce odnotowano również w ocenie parametrów hemodynamicznych względem wartości początkowych: średniej zmiany ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm), zmiany pojemności minutowej serca (CO), zmiany wartości wskaźnika sercowego (CI) oraz zmiany wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla:

- zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych w 12 tyg. obserwacji;
- pogorszenia stanu klinicznego [definiowanego jako 20% zmniejszenie dystansu przebytego w 6MWT w porównaniu do wartości początkowej, pogorszenia klasy czynnościowej wg WHO lub NYHA, przebycia hospitalizacji z powodu CTEPH (zastosowanie specjalistycznego leczenia) oraz zgonu z powodu nasilenia objawów CTEPH];

- zmiany wyniku w skali Borga<sup>1</sup> oceniającej duszność i stopień obciążenia wysiłkiem po 24 tyg. leczenia;
- poprawy jakości życia chorych z niewydolnością serca mierzonej kwestionariuszem Minnesota<sup>2</sup>;
- średniej zmiany ciśnienia w prawym przedsionku względem wartości początkowych (RAPm).

#### TRE vs brak terapii

W badaniu Skoro-Sajer 2007 oceniano, m.in.: przeżycie całkowite; dystans przebyty w teście 6MWT; zmianę klasy czynnościowej wg WHO; stężenie peptydu natriuretycznego typu B w osoczu.

Wyniki badania wykazały, iż istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść TRE w porównaniu do grupy nie otrzymującej TRE zaobserwowano dla:

- rocznego wskaźnika OS (przeżycia całkowitego) dla 24 mies. okresu obserwacji (80% vs 67% chorych);
- 2-letniego OS dla 24 mies. okresu obserwacji (80% vs 43%);
- 3-letniego OS dla 24 mies. (zakres: 6-72 mies.) okresu obserwacji (80% vs 37%);
- 5-letniego OS dla 24 mies. (zakres: 6-72 mies.) okresu obserwacji (53% vs 16%);
- zmiany dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu względem wartości początkowych (okres obserwacji 6 mies.);
- poprawy klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych (6 mies. okres obserwacji);
- stężenia peptydu natriuretycznego typu B w osoczu po 12 miesiącach terapii.

Różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej TRE odnotowano również w ocenie parametrów biochemicznych względem wartości początkowych: zmiany pojemności minutowej serca (CO); zmiany wartości wskaźnika sercowego (CI); zmiany wartości oporu naczyniowego płucnego (PVR); zmiany wartości ciśnienia końcoworozkurczowego w prawej komorze (RVEDP); zmiany wartości ciśnienia skurczowego oraz zmiany wartości ciśnienia rozkurczowego.

Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

#### TRE vs RIOC (porównanie pośrednie)

Przeprowadzono porównanie pośrednie treprostynilu z riocyguatem na podstawie badań Sadushi-Kolici 2019 (TRE) oraz CHEST-1 i CHEST-2 (RIOC).

Wyniki z badań pochodzą z różnych okresów obserwacji:

- Sadushi-Kolici 2019 vs CHEST-1 – 12 tyg. vs 16 tyg. obserwacji;
- Sadushi-Kolici 2019 vs CHEST-2 – 24 tyg. vs 28 tyg. obserwacji.

W odniesieniu do dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu wyniki porównania pośredniego uzyskane w czasie 12 vs 16 tygodni wskazują na istotną statystycznie przewagę RIOC nad TRE, jednakże wynik dla RIOC odnotowano w dłuższym okresie obserwacji, a różnica średnich pomiędzy RIOC i PLC była większa niż pomiędzy wysoką i niską dawką TRE.

---

<sup>1</sup> Skala Borga dotyczy oceny nasilenia duszności. Wynik zawiera się w przedziale od 0 pkt do 10 pkt. 0 pkt oznacza brak duszności, natomiast 10 pkt świadczy o maksymalnym nasileniu duszności.

<sup>2</sup> ang. *The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* – kwestionariusz Minnesota służy do oceny jakości życia chorych z niewydolnością serca. Niższy wynik oznacza wyższą jakość życia.

Podczas ponownego przeliczenia parametrów porównania pośredniego, żaden z wyników dla dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu nie uzyskał istotności statystycznej.

Wyniki dla 24 vs 28 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść TRE w porównaniu do RIOC zaobserwowano dla:

- poprawy klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych;
- braku zmian w zakresie klasy czynnościowej wg WHO/NYHA względem wartości początkowych.

Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, m.in.: dla częstości występowania pogorszenia klasy czynnościowej WHO/NYHA; zmiany wyniku w skali Borga; poprawy jakości życia chorych mierzonej kwestionariuszem Minnesota; zmiany stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B.

### *Bezpieczeństwo*

#### TRE w wysokiej dawce vs TRE w niskiej dawce (porównanie bezpośrednie)

Podczas 24 mies. obserwacji u chorych stosujących TRE w wysokiej i niskiej dawce odnotowano odpowiednio 2 i 1 zgonów, z powodu: zapalenia płuc z niewydolnością prawej komory serca, niewydolności prawokomorowej serca oraz ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego przebiegającego z sepsą. Zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u zbliżonego odsetka chorych. Najczęściej występowała prawokomorową niewydolność 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).

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie TRE w wysokiej dawce i 98,1% w grupie TRE w niskiej dawce.

Większość zdarzeń niepożądanych należała do kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (wg klasyfikacji układów i narządów (SOC)), a najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanim zaistniałym w trakcie leczenia (TEAE) był ból w miejscu wstrzyknięcia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 94,3% oraz 90,4% w grupie badanej i kontrolnej. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 1,9% w grupie TRE (wysoka dawka) i 5,8% w grupie TRE (niska dawka).

W badaniu nie wystąpiły zdarzenia specjalnego zainteresowania, które obejmowały m.in. hipotensję oraz zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem.

Wśród ogólnoustrojowych działań niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupie TRE w wysokiej dawce występowała biegunka (58,5% vs 25,0%) i ból kończyny (17% vs 1,9%).

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.

W otwartej fazie przedłużonej badania wystąpiło 106 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia te wystąpiły u 55,3% chorych. Biegunkę związaną z leczeniem zgłoszono u 13 chorych (27,7%) (9 TRE w wysokiej dawce vs 4 TRE w niskiej dawce).

#### TRE vs brak terapii

W okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące odnotowano 5 zgonów (czterech chorych - niewydolność prawokomorowa, u jednego chorego - rak piersi).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi u chorych stosujących TRE były: ból w jamie brzusznej w miejscu infuzji (86%), rumień w miejscu infuzji (76%) i krwiał (34%). Stwierdzono 2 przypadki ropnia w miejscu infuzji.

#### TRE vs RIOG (porównanie pośrednie)

Nie oceniano bezpieczeństwa terapii.

#### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

VigiBase, ADRReports

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż

Ponadto wybór komparatora dla analizowanej populacji jest nieprawidłowy.

Dodatkowo badanie CTREPH obejmuje niewielką liczbę pacjentów oraz ma krótki okres obserwacji (24 tygodnie). Ze względu na charakter choroby, terapia treprostynilem byłaby terapią przewlekłą.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

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



Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (35 lat) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) w pięcioletnim horyzoncie czasowym, 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).

W CUA terapię skojarzoną treprostynil z riocyguatem (TRE+RIOC) porównano z riocyguatem.

W CMA treprostynil porównano z riocyguatem.

Uwzględniono koszty leków, koszty leczenia przeciwzakrzepowego; koszt hospitalizacji; koszt wizyt ambulatoryjnych; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty leczenia po zakończeniu terapii w programie lekowym.

#### Wyniki CUA dla porównania TRE+RIOC vs RIOC

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł:

- z perspektywy NFZ;
- z perspektywy wspólnej;

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie TRE+RIOC w miejsce RIOC jest z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR, znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### Wyniki CMA dla porównania TRE vs RIOC

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie treprostynilu w miejsce riocyguatu jest z perspektywy NFZ i wspólnej. Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły:

Wartości progowe cen zbytu netto leku (CZN)

wynoszą:

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest nieprawidłowe określenie populacji docelowej, co w konsekwencji wiąże się z wyborem niewłaściwego komparatora. Dowody naukowe

przedstawione w analizie klinicznej nie odpowiadają ocenianemu problemowi zdrowotnemu, który zdefiniowano w zaproponowanym programie lekowym.

Ponadto [REDACTED].

Należy mieć też na uwadze liczne niepewności związane z analizą kliniczną, tak jak wskazano powyżej.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.);**

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

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto leku [REDACTED], przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, [REDACTED].

Ceny zbytu netto leku przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania riocyguatu, [REDACTED], wynoszą odpowiednio:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku,

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Trepulmix (treprostynil) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Koszty treprostynilu z perspektywy NFZ wyniosą ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku refundacji.

[redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania prognozowanych udziałów treprostynilu oraz założeń dotyczących liczebności populacji pacjentów, która stosowałaby wnioskowany lek. Powyższe wartości [redacted]

[redacted], a także obejmuje pacjentów [redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Wnioskowany program lekowy zawiera dodatkowe zapisy szczegółowych kryteriów kwalifikacji, odnoszące się do stosowania riocyguatu, m.in. [redacted]

[redacted]

Jednocześnie, zgodnie z ChPL Trepulmix, treprostynil jest wskazany do leczenia pacjentów z III lub IV klasą czynnościową wg NYHA/WHO, [redacted]

[redacted]

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Oszacowane oszczędności w wysokości miałyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- European Respiratory Society / European Society of Cardiology (ESC/ERS 2022, ESC/ERS 2015)
- Cologne Consensus Conference 2018
- Daničić 2019
- European Respiratory Society (ERS 2021)
- International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT 2021)
- UpToDate 2022.

Treprostynil jest wymieniany w wytycznych ERS 2021 jako lek zatwierdzony dla pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym nadciśnieniu płucnym (PH, ang. *pulmonary hypertension*) po endarterektomii płucnej (PEA, ang. *pulmonary endarterectomy*).

W dokumencie UpToDate 2022 treprostynil został wymieniony jako jeden z leków specyficznych dla tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) i stosowanych w swoistej 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 przypadku pacjentów opornych na monoterapię lub z szybko postępującymi objawami pomimo terapii, należy dodać drugi lub trzeci lek z innej klasy.

W wytycznych ESC/ERS 2022 wskazano, że treprostynil można rozważyć u pacjentów w III-IV klasie czynnościowej wg WHO z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym PH po PEA. Wskazano także, że u pacjentów z nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć połączenie stymulatora sGC(riociguat)/PDE5i, antagonistów receptora endoteliny (ERA) lub pozajelitowych analogów prostacykliny (treprostynil).

U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub pacjentów z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po zabiegu chirurgicznym zalecany schemat postępowania obejmuje dożywotnie leczenie antykoagulantami u wszystkich pacjentów. W ERS 2021 podstawą leczenia przeciwzakrzepowego w CTEPH jest stosowanie antagonistów witaminy K.

W ERS 2021 zwrócono uwagę na leki z grupy NOAC, które są coraz częściej stosowane w leczeniu przeciwzakrzepowym i dotychczas nie zgłaszano problemów z bezpieczeństwem. W wytycznych ISHLT 2021 podkreślono, że dane na temat stosowania NOAC u pacjentów z CTEPH są ograniczone.

W ESC/ERS 2015, Cologne Consensus Conference 2018 oraz Daničić 2019 oprócz antykoagulantów, optymalne leczenie CTEPH opiera się na stosowaniu diuretyków i tlenoterapii.

Algorytm postępowania u pacjentów z CTEPH przedstawiony w wytycznych klinicznych uwzględnia stosowanie terapii celowanych, wśród których najczęściej wymieniane jest leczenie doustnym stymulatorem cykazy guanylowej – riocyguatem (lek zatwierdzony 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 2022 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).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania treprostynilu w ocenianym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Trepulmix (treprostynil) jest finansowany w            UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.07.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.248.2022.17.KKL, PLR.4500.249.2022.15.KKL, PLR.4500.250.2022.15.KKL), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Trepulmix (treprostynil) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”
2. Raport nr OT.4231.32.2022 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. Data ukończenia: 17 listopada 2022 r.